FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

Nº 9 28

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ETAT)

PAR

Elise LARGET-HUE

née le 26 mars 1932 aux Sables-d'Olonne (Vendée)

Présentée et soutenue publiquement le 22 janvier 1962

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE D'UN NOUVEL HÉMOSTATIQUE « HÉMOCOAGULASE » KLOBUSITZKY TIRÉ DU VENIN DES SERPENTS *BOTHROPS JARARACA* et *LACHESIS ATROX*

Président : M. GEORGES MARCHAL, *Professeur*

PARIS

JOUVE, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1963

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **LARGET-HUE**

Prénom : **Elise**

Date de la soutenance : 22 janvier 1962

Numéro d'ordre : 9

1

LARGET-HUE (Elise). — Contribution à l'étude clinique et biologique d'un nouvel hémostatique « hémocoagulase » klobusitzky tiré du venin des serpents *Bothrops jararaca* et *Lachesis atrox.* — *Paris*, Jouve, Editeur, 1962. in-8°, 68 p.

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1963, N° 9).

2

LARGET-HUE (Elise). — Contribution à l'étude clinique et biologique d'un nouvel hémostatique « hémocoagulase » klobusitzky tiré du venin des serpents *Bothrops jararaca* et *Lachesis atrox.* — *Paris*, Jouve, Editeur, 1962. in-8°, 68 p.

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1963, N° 9).

3

LARGET-HUE (Elise). — Contribution à l'étude clinique et biologique d'un nouvel hémostatique « hémocoagulase » klobusitzky tiré du venin des serpents *Bothrops jararaca* et *Lachesis atrox.* — *Paris*, Jouve, Editeur, 1962. in-8°, 68 p.

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1963, N° 9).

4

LARGET-HUE (Elise). — Contribution à l'étude clinique et biologique d'un nouvel hémostatique « hémocoagulase » klobusitzky tiré du venin des serpents *Bothrops jararaca* et *Lachesis atrox* — *Paris*, Jouve, Editeur, 1962. in-8°, 68 p.

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1963, N° 9).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538126_0045

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963 — **THÈSE** — N° 9

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ETAT)

PAR

Elise LARGET-HUE

née le 26 mars 1932 aux Sables-d'Olonne (Vendée)

Présentée et soutenue publiquement le 22 janvier 1962

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE D'UN NOUVEL HÉMOSTATIQUE « HÉMOCOAGULASE » KLOBUSITZKY TIRÉ DU VENIN DES SERPENTS *BOTHROPS JARARACA* et *LACHESIS ATROX*

Président : M. GEORGES MARCHAL, *Professeur*

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PARIS

JOUVE, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1963

LISTE DES PROFESSEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN ..... **Léon BINET.**
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR ..... **Jean VERNE.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
« « (Professeur à titre personnel)	ETTORI J.)
« « (Professeur à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
(Professeur à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	N.
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE-D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N

Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N.
Embryologie	GIROUD (A.)
(Professeur à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
(Professeur à titre personnel. Hyg. méd. préventive)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
(Professeur à titre personnel)	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
(Professeur à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
médicale	MILLIEZ (P.)
respiratoire	TURIAF (F.)
et thérapeutique générale	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
(Professeur à titre personnel)	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
(Professeur à titre personnel)	BARGETON (D.)
(Professeur à titre personnel)	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
(professeur à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LEGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES — AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) (pr. s. ch.) BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) (pr. s. ch.) POLONOSKY (J.) m. conf.
Biologie appliquée à l'Educ. Phys. et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	GOUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)

	MM.
Médecine légale	DEROBERT (L.) pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)

	MM.
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) ROYER (P.) PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie - Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) m. conf. pr. s. ch. KELLERSHOHN
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A) m. c. agr GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A.) pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J. M.)
Clinique médicale	DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngolog.	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urolog.	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.).
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Notre Président de thèse

Monsieur le Président Georges MARCHAL

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Clinique des maladies du sang (Hôpital Broussais)
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Médaille de la Santé Publique

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la Présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'hommage de notre reconnaissance et de notre haute gratitude.

A Monsieur Michel SAMAMA

Chef de Laboratoire à l'Hôpital Broussais
et à la Faculté de Médecine de Paris

Nous vous remercions des conseils éclairés que vous nous avez donnés pour la réalisation de cette thèse.

Veuillez trouver, ici, l'expression de notre respectueuse gratitude.

A Mademoiselle R. J. PROST

Docteur en Médecine
Licenciée ès Sciences
Stagiaire de Recherches à l'Institut National d'Hygiène
(Professeur Bugnard)

En remerciements pour les conseils avisés que vous nous avez prodigués.

Nous remercions Monsieur A. J. LAURENT

Pour la documentation qu'il nous a donnée et son expérience du produit qu'il nous a fait partager.

Il nous a permis de mener à bien ce travail.

Et nous remercions le Laboratoire STAGO

De nous avoir fourni la Reptilase

INTRODUCTION

Le traitement de l'Hémorragie per et post-opératoire préoccupe, à plusieurs titres, chirurgiens, anesthésistes et hématologistes.

En effet, les conséquences immédiates de l'hémorragie per-opératoire peuvent être graves, si elle est abondante.

Elle peut entraîner un état de choc plus ou moins important, ce qui diminue d'autant la résistance du malade à l'agression de l'intervention chirurgicale et de l'anesthésie.

D'autre part, dans un autre ordre d'idées, l'hémorragie per-opératoire, sans égard à l'abondance, peut causer une gêne importante à l'acte opératoire lui-même.

Il semble logique d'utiliser, dans la période pré-opératoire, un hémostatique qui, en diminuant l'hémorragie au cours de l'intervention, supprimerait le danger du collapsus opératoire, faciliterait le travail du chirurgien, en lui procurant un champ opératoire presque exsangue et permettrait une grande économie de sang.

Son utilisation en post-opératoire permettrait, dans certains cas, de réduire l'hémorragie secondaire et d'éviter la formation d'hématomes souvent facteurs d'infection.

La fraction hémocoagulante tirée du venin des reptiles ophidiens crotalidae : *Bothrops Jararaca* et *Lachésis Atrox*, ou hémocoagulase * est un hémostatique injectable qui présente des avantages certains sur les hémostatiques courants.

Le but de cette thèse est de contribuer à l'étude de ce produit qui nous a semblé donner des résultats très intéressants.

Nous allons faire un rappel de la physiologie de l'hémostase et de la coagulation. Puis nous donnerons un aperçu de la préparation et des propriétés de cette *Hémocoagulase* et tenterons d'expliquer son mécanisme d'action.

Les observations recueillies en chirurgie, où elle a été employée, permettront d'apprécier les résultats obtenus. Nous compléterons cette étude par quelques cas de maladies hémorragiques traitées qui nous feront entrevoir le vaste champ d'action de ce produit.

* Nous remercions le laboratoire STAGO de nous avoir fourni la Reptilase.

RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE DE L'HÉMOSTASE

PHYSIOLOGIE DE L'HÉMOSTASE ET DE LA COAGULATION

Chez le sujet normal, le mécanisme de l'hémostase spontanée est extraordinairement complexe. Il met en jeu toute une série de réactions en chaîne dans lesquelles interviennent substrats, activateurs, accélérateurs et inhibiteurs.

Schématiquement, on distingue des phénomènes vasculaires (vasoconstriction), des phénomènes plaquettaires (édification du thrombus plaquettaire), réalisant les conditions nécessaires à la formation du caillot, et des phénomènes plasmatiques constituant la coagulation (formation du caillot).

Un système enzymatique, celui de la fibrinolyse, permet la reperméabilisation éventuelle des vaisseaux après l'hémostase.

Dans certaines conditions, des troubles de l'hémostase pouvant se situer à chacun de ces stades, provoquent, soit des accidents hémorragiques souvent redoutables, soit des hypercoagulations thromboemboliques aussi redoutables.

L'hémostase comprend 3 Temps :

A. — Le Temps pariétal.

De nature vasculaire, consiste en une vasoconstriction initiale (découverte en 1736 par Morand).

Dès qu'un vaisseau se trouve endommagé (blessures, traumatismes, lésions internes), des phénomènes mécaniques, biochimiques et physicochimiques concourent à déclencher l'hémostase.

Le rétrécissement du calibre des vaisseaux ralentit le débit de l'hémorragie et assure des conditions dynamiques favorables à la margination des plaquettes qui se rassemblent pour que, dans le 2e Temps, elles puissent s'accoler.

Un Facteur Vasculaire, de Nilsson, facteur plasmatique, interviendrait à ce niveau, ainsi qu'une Thromboplastine tissulaire.

La Capillaroscopie, peu utilisée, permettrait d'étudier cette vaso-constriction. Le Test de la Ventouse, le Signe du Lacet, bien qu'imparfaits, explorent commodément la fragilité capillaire.

B. — Le Temps plaquettaire.

Les plaquettes, éléments figurés du sang (300.000/mm³), participent à toutes les phases de l'hémostase, mais mettent un terme provisoire au saignement en constituant, par agrégation, le Clou Hémostatique plaquettaire de Hayem (1896).

Ce thrombus blanc constitue, comme les tissus lésés, à la fois une surface irrégulière favorisant la coagulation et aussi une source de pro-facteurs nécessaires à la libération de la Thromboplastine plaquettaire (Facteur 3), par métamorphose visqueuse des plaquettes.

Il existe, de plus, d'étroites relations entre les plaquettes et l'endothélium vasculaire : les plaquettes libérant des substances vaso-constrictrices, adrénaline, nor-adrénaline, sérotonine, adsorbées.

Lorsqu'il s'agit de coupures de petits vaisseaux, la vaso-constriction et la formation du Clou plaquettaire suffisent à arrêter, au moins provisoirement, le saignement, même sans formation du caillot. C'est ainsi que le Temps de saignement est normal dans l'hémophilie.

Les conditions nécessaires à la formation du caillot étant réalisées, survient :

C. — Le Temps plasmatique.

C'est au cours de ce 3e Temps que s'effectue la coagulation proprement dite, par un ensemble de phénomènes enzymatiques complexes, aboutissant à la formation de la trame du caillot par transformation irréversible du fibrinogène en fibrine insoluble, chez le sujet normal.

Il se déroule en 3 phases étroitement imbriquées, réalisant un mécanisme auto-catalytique :

La thromboplastino-formation.

La thrombino-formation.

La fibrino-formation.

Thromboplastino-Formation

Elle se fait, schématiquement, en deux phases :

I. — Formation d'une Thromboplastine incomplète, inactive, plasmatique, endogène (et d'une thromboplastine tissulaire exogène).

II. — Activation de cette Thromboplastine plasmatique (et de la Thromboplastine tissulaire) par les facteurs du Complexe Prothrombique.

I. — **La Thromboplastine, plasmatique,** endogène, résulte de l'interaction des pro-facteurs plasmatiques et du Facteur 3 plaquettaire, en présence de calcium ionisé et s'il existe des conditions favorables (Facteur Contact de Hageman, brèche vasculaire).

a) Les pro-facteurs plasmatiques sont :

Le Facteur prothromboplastique A (F. VIII)
ou Globuline Anti-hémophilique A
présente dans la fraction I de Cohn, non retrouvée dans le sérum, mais conservée dans le sang stabilisé, non adsorbée par SO4Ba.

Le Facteur prothromboplastique B (F. IX)
ou Globuline Anti-hémophilique B,
présente dans la fraction III et la fraction IV, non consommée, se retrouve dans le sérum, se conserve dans le sang stabilisé, adsorbé par le SO4Ba.

Le Facteur prothromboplastique C.
(F. XI) ou P. T. A. de Rosenthal,
présent dans la fraction III, thermolabile.

b) Le Facteur Plaquettaire 3

est un des facteurs propres de la plaquette, granule phospholipidique libéré dans des conditions favorables (métamorphose visqueuse, thrombine, thromboplastine tissulaire).

La Thromboplastine tissulaire omniprésente est constituée de complexes lipidiques très variés ou Trombokinase ou F. III.

Les thromboplastines plasmatiques et tissulaires, formées en présence de calcium ionisé et du facteur contact avec des parois à propriétés particulières (endothélium traumatisé), sont inactives.

Elles sont activées par des éléments du complexe prothrombique :

— La Thromboplastine plasmatique, par :
le Facteur Stuart,
la Pro-accélérine plasmatique.

— La Thromboplastine tissulaire, par :
le Facteur Stuart,
la Pro-accélérine
et la Pro-convertine.

Enfin, des inhibiteurs spécifiques de certains activateurs entretiennent l'équilibre physiologique de ce système enzymatique.
(Biggs, Douglas, Macfarlane)

La Thromboplastine active et complète ou Prothrombinase est ainsi formée.

II. — **Le Complexe prothrombique** plasmatique comprend :

a) La Prothrombine vraie.
C'est une α 2-globuline, présente dans le plasma, les muscles et autres tissus.
Elle est synthétisée par le foie en présence de Vitamine K.

b) Le Complexe VII,
composé de la Proconvertine (Facteur VII),
du Facteur Stuart (F. X).

c) La Proaccélérine (Facteur V),
Son déficit donne la Parahémophilie d'Owren.

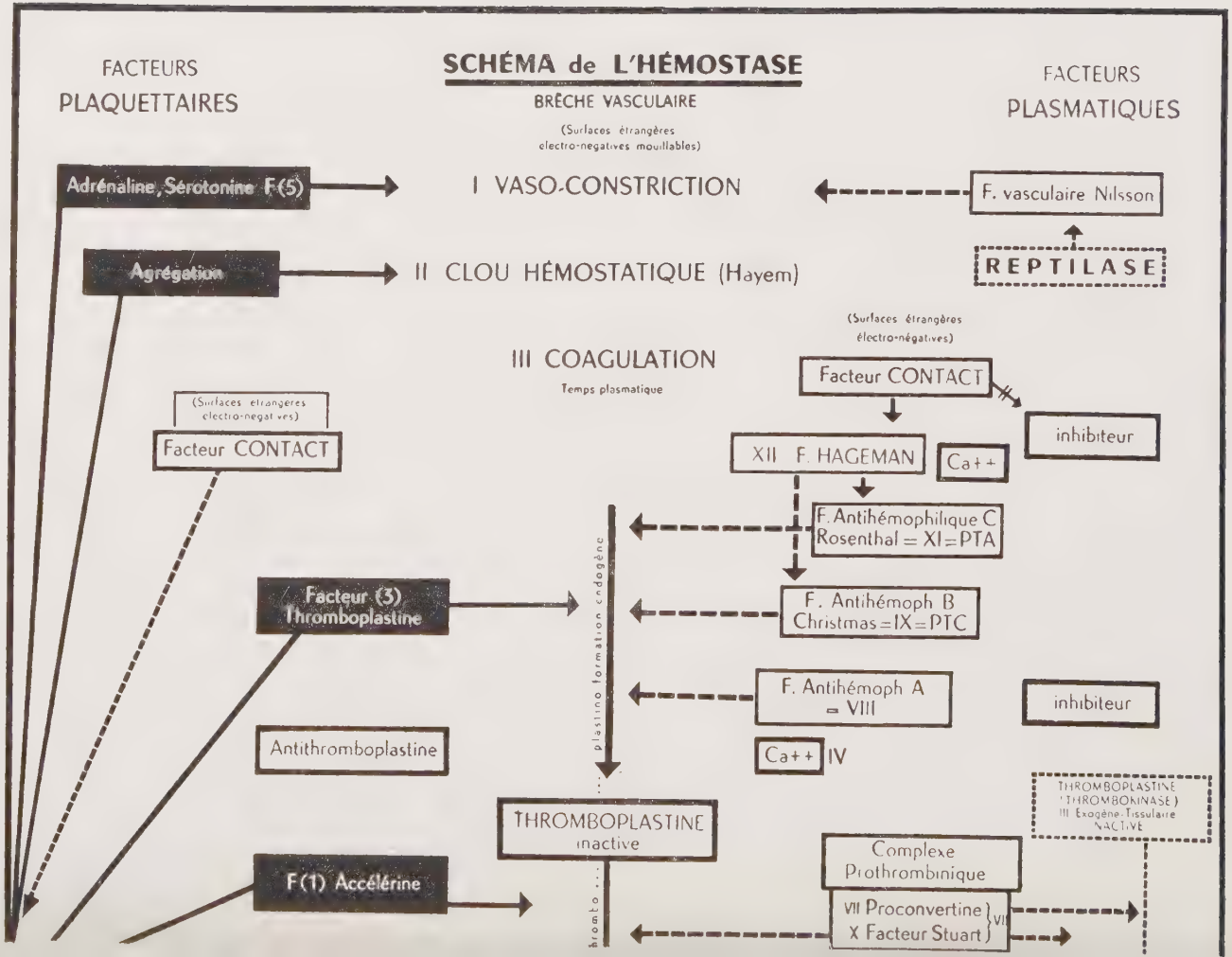
La vitamine K est nécessaire à la synthèse de la Prothrombine, de la Proconvertine et du facteur Stuart, mais non de la Proaccélérine. Les Anti-Vitamines K font chuter : F. II-F. VII et F. X et F. IX.
Chacun de ces facteurs perturbés peut donner un syndrome hémorragique, pas toujours révélé par le Temps de coagulation globale.

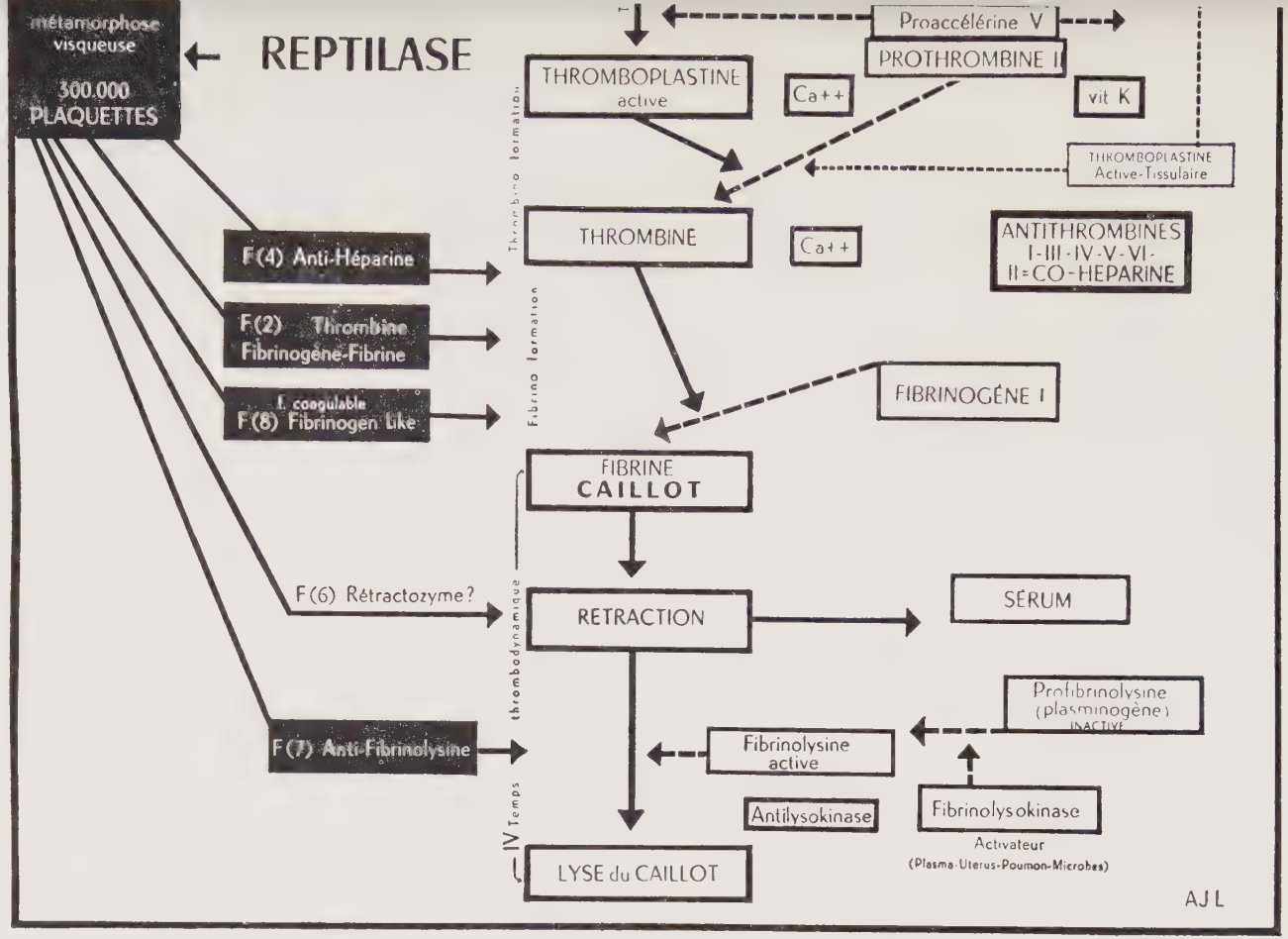
La Thrombino-Formation

La conversion de la Prothrombine en Thrombine résulte de la mise en présence du Complexe Prothrombinique, de la Thromboplastine active et d'ions calcium.
La thrombino-formation, lente au début, s'accélère par autocatalyse. Les premières traces de Thrombine formée accélèrent la lyse plaquettaire (Quick) et transformerait la Proaccélérine en Accélérine active.
2 inhibiteurs limitent la formation de la Thrombine dès le début de la coagulation.

Fibrino-Formation

La Thrombine transforme le Fibrinogène (globuline à poids moléculaire élevé formée par le foie, soluble dans le plasma) en Fibrine, en présence d'ions calcium.


FACTEURS
PLAQUETTAIRES
SCHÉMA de L'HÉMOSTASE
BRÊCHE VASCULAIRE
(Surfaces étrangères
électro-negatives mouillables)
FACTEURS
PLASMATIQUES
Adrénaline, Sérotonine F(5)
I VASO-CONSTRICTION
F. vasculaire Nilsson
REPTILASE
Agrégation
II CLOU HÉMOSTATIQUE (Hayem)
(Surfaces étrangères
électro-négatives)
III COAGULATION
Temps plasmatique
Facteur CONTACT
inhibiteur
(Surfaces étrangères
électro-negatives)
Facteur CONTACT
XII F. HAGEMAN
Ca++
F. Antihémophilique C
Rosenthal = XI = PTA
Facteur (3)
Thromboplastine
plasmino formation endogène
F. Antihémoph B
Christmas = IX = PTC
F. Antihémoph A
= VIII
inhibiteur
Antithromboplastine
Ca++ IV
THROMBOPLASTINE
inactive
THROMBOPLASTINE
(THROMBOKINASE)
III Exogène-Tissulaire
NACTIVE
F(1) Accélérine
Complexe
Prothrombinique
VII Proconvertine
X Facteur Stuart
VII


métamorphose visqueuse
300.000 PLAQUETTES
REPTILASE
Proaccélérine V
PROTHROMBINE II
THROMBOPLASTINE active
Ca++
vit K
THROMBOPLASTINE Active-Tissulaire
Thrombine formation
THROMBINE
Ca++
ANTITHROMBINES I-III-IV-V-VI-II=CO-HEPARINE
F(4) Anti-Héparine
F(2) Thrombine Fibrinogène-Fibrine
F. coagulable F(8) Fibrinogen Like
Fibrine formation
FIBRINOGÈNE I
FIBRINE CAILLOT
F(6) Rétractozyme?
RETRACTION
SÉRUM
thrombodynamique
Profibrinolysine (plasminogène) INACTIVE
F(7) Anti-Fibrinolysine
Fibrinolysine active
Antilysokinase
Fibrinolysokinase
Activateur
(Plasma-Uterus-Poumon-Microbes)
IV Temps
LYSE du CAILLOT
AJL

Dans un premier temps, un monomère de Fibrine est séparé d'un fibrino-peptide acide soluble, ceci grâce à la capacité qu'a la Thrombine de scinder les liaisons arginines-glycines.

Dans un deuxième temps, en présence d'ions calcium, d'un facteur stabilisant et du Facteur 2 plaquettaire, la Fibrine se polymérise et forme un réseau de fibrilles (insoluble dans l'urée) et aboutit à la formation du caillot.

TEMPS THROMBODYNAMIQUE

Quatrième temps du schéma de l'hémostase, il analyse d'abord la synérèse et la consolidation du caillot, puis son évolution. Les plaquettes vivantes jouent un rôle essentiel dans cette « structuration du caillot » (Sokal).

La rétraction du caillot est sous la dépendance des plaquettes, de la température (à 37°, elle demande 1 heure pour se faire et est toujours terminée à la 3e heure chez le sujet normal, dans les conditions expérimentales habituelles).

La Proconvertine, le Facteur anti-hémophilique B, une portion faible du Facteur 3 plaquettaire, se retrouvent seuls dans le sérum exsudé du caillot, ainsi que Prothrombine et F. Stuart.

Le Temps Thrombodynamique se termine par la destruction du caillot par fibrinolyse. La dissolution du caillot se produit par rupture de l'équilibre entre les facteurs fibrinolytiques et anti-fibrinolytiques.

Dans les cas pathologiques de fibrinolyse, cette lyse survient dès la formation de la fibrine et provoque des hémorragies incoercibles.

L'enchaînement rigoureux de ces temps successifs de l'hémostase, leur intrication rendent compte de deux notions en apparence opposées :

— *L'interdépendance* des diverses phases, chacune ne se déroulant normalement que si la précédente est elle-même normale.

— La *suppléance* relative des diverses phases : la défaillance de l'une d'entre elles peut être masquée par la suppléance des autres temps et *l'hémostase peut sembler normale.* Ceci explique qu'un malade puisse rester longtemps sans saigner, en dépit d'un trouble grave de l'hémostase (afribrinogénémie par exemple). Le trouble latent est alors révélé à l'occasion d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale.

Cependant, une altération profonde des temps de l'hémostase ne peut être totalement compensée. En particulier, l'atteinte du troisième temps (coagulation proprement dite) est toujours grave puisque, il n'existe plus, après, de mécanisme compensateur.

TECHNIQUES ACTUELLES D'EXPLORATIONS

TESTS DE L'HÉMOSTASE

Nous décrirons succinctement les tests les plus couramment utilisés.

I. — Exploration de l'intégrité anatomique et fonctionnelle des vaisseaux

a) Le temps de saignement.

La méthode de Duke donne de précieux renseignements. Après désinfection à l'éther, on pratique au niveau du lobe de l'oreille, une incision horizontale, longue de 7 à 10 mm, de profondeur telle que les premières gouttes de sang recueillies sur le buvard aient environ 1 cm de diamètre.

On assèche le sang toutes les 30 secondes, jusqu'à cessation de l'hémorragie. Le temps de saignement est normalement de 2 à 3 minutes. Ce temps explore les deux premiers temps de l'hémostase.

Il est allongé dans les affections vasculaires (Angiopathie, Syndrome de Willebrand Vasculaire pur) et plaquettaires (Thrombopénie, Thrombopathie).

b) Résistance capillaire.

1° *Signe du Lacet* : Positif quand, après application, pendant 10 minutes, d'un garrot réalisant une compression veineuse, il apparaît des taches purpuriques, en aval.

En fait, cet examen manque de précisions ; il faut lui préférer l'une des deux méthodes suivantes :

2° *Méthode par compression* : elle utilise le brassard de l'appareil de Vaquez. Le brassard est gonflé jusqu'à 9 cm de mercure ou à la moyenne comprise entre la Tension Artérielle maximale et minimale, et laissé en place pendant 5 minutes.

3° *Méthode par décompression* : à l'aide du Capillarodynamomètre de Lavollay ou de l'Angiostéromètre de Parrot.

Au creux sous-claviculaire, une dépression de 30 cm de mercure, maintenue pendant 1 minute, ne doit pas provoquer l'apparition de pétéchies.

II. — Tests de coagulabilité

A. Tests globaux.

1° *Temps de Coagulation* (Lee White).

C'est le test global le plus souvent pratiqué, mais en fait, très peu sensible.

2 cm^3 de sang total sont recueillis dans 2 tubes à hémolyse, préalablement rincés au sérum physiologique et maintenus au bain-marie ou à l'étuve à 37°. Le Temps de Coagulation d'un sujet normal est de 8 à 12 minutes pour le premier tube et de 12 à 15 minutes pour le deuxième tube.

Les causes d'erreurs sont nombreuses, provenant de la technique de prélèvement (contamination par la thromboplastine tissulaire), de l'état de la verrerie, de la température, des modalités de lecture. Les Temps de Coagulation varient donc dans les limites assez larges. D'autre part, *on peut obtenir une réponse normale, même en présence d'une atteinte de la coagulation* (hémophilie atténuée par exemple).

Le test global doit être remplacé par des tests plus précis plus sensibles, et analytiques, permettant de localiser et de préciser en pourcentage un déficit quelconque, au niveau des facteurs plasmatiques de la coagulation.

2° *Temps de Recalcification du Plasma ou Temps, de Howell.*

C'est le Temps de Coagulation du plasma oxalate, en présence d'une quantité optimum de calcium. Chez le sujet normal, il varie de 2′ à 2′30″.

3° *Tests de Tolérance à l'Héparine* (J. P. Soulier-A. G. Bolloch).

Il consiste à comparer la coagulation du plasma étudié et celle du plasma normal avec 3 concentrations différentes d'héparine (0,3-0,7-1 Unité).

L'héparine a pour but, en créant un obstacle à la coagulation, de sensibiliser la mesure de la vitesse de coagulation, et permettrait, en outre, de dépister une hypercoagulabilité sanguine qui échappe au Temps de Coagulation classique.

$$\text{Indice de coagulabilité} = \frac{\text{Temps de coagulation globale du Témoin}}{\text{Temps de coagulation globale du malade}}$$

B. Tests analytiques.

1° *Etude de la fibrinoformation.*

Temps de Thrombine.

Il explore la fibrinoformation et consiste donc à étudier la vitesse de coagulation d'un plasma, comparativement à un plasma normal, en présence d'une solution de thrombine-réactif.

Dosage du fibrinogène.

Le dosage doit être fait sur le plasma citraté ou oxalaté séparé par centrifugation à grande vitesse.

Le taux du fibrinogène en gramme par litre est normalement compris entre 2,5 et 4 grs, chez l'adulte.

2° *Etude du complexe Prothrombinique ou taux de Prothrombine globale.*

Temps de Quick.

Il permet d'apprécier le complexe prothrombique. Il est déterminé sur le plasma citraté ou oxalaté, en présence d'un excès de thromboplastine tissulaire et d'une concentration optimum de calcium.

Le taux de prothrombine est calculé par comparaison avec le temps d'un plasma normal standard. Le Temps de Quick mesure, non seulement la prothrombine vraie, mais aussi les accélérateurs de sa conversion : proaccélérine-proconvertine-facteur Stuart. A noter : une augmentation des antithrombines (Héparine thérapeutique p. ex.) peut perturber cette mesure ; ainsi qu'un déficit sévère en Fibrinogène.

Analyse du Complexe Prothrombique.

Il est possible de doser ces différents éléments (techniques d'Owren et Koller). Le principe est de mesurer le temps de coagulation, en présence de thromboplastine tissulaire, d'un système composé d'un réactif approprié contenant un excès de tous les facteurs à l'exception de celui que l'on veut doser, ce dernier étant apporté par le plasma à tester convenablement dilué. Tous les dosages sont faits comparativement à un témoin. Les temps obtenus sont convertis en taux, au moyen de courbes de dilution.

3° *Etude de la Thromboplastinoformation.*

Elle comprend essentiellement un test global (l'épreuve de consommation de Prothrombine) et un test analytique : le test de Génération de la Thromboplastine.

a) *Consommation de la Prothrombine.*

Au cours de la coagulation, la prothrombine est normalement consommée et dans le sérum, 4 heures après la coagulation, il ne reste que 10 %, au maximum, de prothrombine non utilisée.

Dans certaines conditions pathologiques (hémophilie, thrombopénie, thrombopathie, déficit en proaccélérine et en facteur Stuart), il existe un trouble de la consommation de prothrombine et l'on peut mettre en évidence une augmentation de la prothrombine résiduelle du sérum.

b) *Test de Génération de la Thromboplastine.*

Biggs et Douglas ont décrit un test permettant de mesurer la thrombinoplastinoformation endogène en présence des facteurs suivants :

Facteurs anti-hémophiliques A et B
Facteur C (ou P. T. A.)
Facteur plaquettaire 3
Proaccélérine
Facteur Stuart
Facteur Hageman.

4° *Etude de la Fonction Plaquettaire.*

a) *Numération des plaquettes*, dont personne n'ignore les difficultés ; normalement 200.000 à 300.000 par mm^3.

b) Test plaquettaire de Génération de Thromboplastine.

c) *La rétraction du Caillot* est avant tout fonction des plaquettes vivantes (nombre et qualité), mais elle dépend également du taux du fibrinogène et du nombre de globules rouges.

LA THROMBELASTOGRAPHIE

La TEG a été découverte en 1948 par le Docteur Hellmut Hartert, qui en a conçu le principe, et construisit le premier appareil.

La TEG permet de suivre directement et d'enregistrer photographiquement toutes les phases de la coagulation, d'un milieu coagulable, et d'apprécier la qualité du caillot.

Le milieu coagulable est placé dans une cuve en acier non mouillable à 37°, entraîné dans un mouvement d'oscillations périodiques autour d'un axe, par un dispositif mécanique.

L'axe vertical de la cuve est occupé par un cylindre explorateur plongeant dans le milieu à explorer contenu dans la cuve.

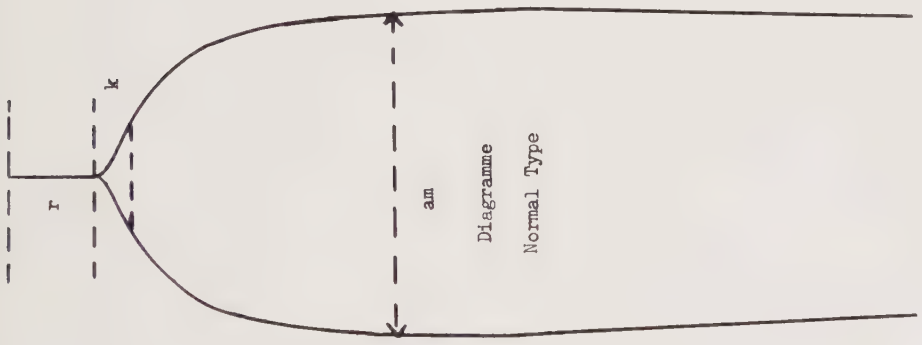
Le cylindre est fixé à l'extrémité d'un fil de torsion solidaire d'un miroir-plan, qui réfléchit un spot lumineux, sur une échelle graduée en millimètres et sur un papier photo-sensible, entraîné dans un mouvement continu par un kymographe.

Lorsque l'appareil est mis en marche, les mouvements de la cuve ne sont pas transmis, au début, par le cylindre explorateur ; le spot reste immobile et trace une ligne droite sur le papier photographique, qui se déroule à la vitesse de 2 mm par minute.

Dès que les premiers filaments de fibrine se constituent, ils tendent à solidariser les deux cylindres et le miroir accuse des oscillations qui sont transmises au faisceau lumineux, par un mouvement périodique, dont l'amplitude totale en mm exprime les propriétés mécaniques du milieu coagulable en voie d'élaboration et d'évolution. La réunion des points extrêmes de ces oscillations permettent de dessiner la courbe en diapason caractéristique du thrombelastogramme.

On peut diviser cette courbe en 3 zones, à l'aide de constantes longitudinales et transversales.

Clinique Hématologique de la faculté de Médecine de Paris
Professeur G. Marchal Laboratoire de coagulation Hôpital Broussais, Paris.



Valeurs Normales : r : 13 à 18 millimètres
k : 4,5 à 6,5 millimètres

Vitesse de Coagulation : r + k : 17,5 à 25,5 millimètres (9 à 13 minutes)

Amplitude maxima : a : 53 à 64 millimètres.

1° *Constantes Longitudinales.*

a) Zone de pré-coagulation, définie par la constante « r ».

b) La constante « k » représente, schématiquement, la thrombinoformation et le début de la fibrinoformation. La constante « r + k » mesure la vitesse de coagulation.

c) La constante « S » de synérèse définie par la constante « k », individualisée par M. Leroux, et les constantes « a et E m ».

2° *Constantes transversales.*

La constante transversale « a » : amplitude maximale d'écartement des 2 branches (normalement de 54 à 65 mm) est fonction essentiellement de la solidité du caillot, par conséquent de la fibrine et des plaquettes vivantes et actives fonctionnellement. D'autres facteurs plasmatiques interviennent également.

La zone de rétraction correspondrait selon M. Leroux, au lent rapprochement des 2 branches de la courbe.

HISTORIQUE - PRÉPARATION - TITRAGE

DES SERPENTS

Il existe 2.300 espèces de Serpents. Tous les Serpents sont venimeux.

Le Venin sert à paralyser, à tuer, à digérer.

Il est secrété par des *glandes à venin*, et se mêle à la salive chez les couleuvres, les serpents cracheurs, les constrictors. Chez les serpents dits venimeux, les glandes communiquent soit avec des *crochets* situés au fond de la gorge, en grande quantité, soit avec une paire de crochets sur la mandibule supérieure, repliés au repos dans leur alvéole et dardés en avant pour mordre la proie et inoculer le venin.

Suivant les espèces, les venins contiennent, en proportion variable, plusieurs composants, ce qui explique la diversité des symptômes, après morsure : décoloration de la chair, gonflement jusqu'à éclatement de la peau, hémorragie locale, hémorragie interne, atteinte du système nerveux. Ce sont les *Enzymes* :

1. Neurotoxine

   Toxalbumine donnant des anticorps, provoquant douleur, stupeur, choc, vomissements et *paralysie* médullaire et ganglionnaire (les membres), bulbaire (les centres vitaux, respiratoires, etc...), comme le curare.

2. Hémolysine

   qui détruit les globules rouges et blancs (sauf dans le venin de Cobra).

3. Lysocithine (hémorragine)

   qui attaque l'endothélium des vaisseaux, donnant des hémorragies tissulaires et viscérales.

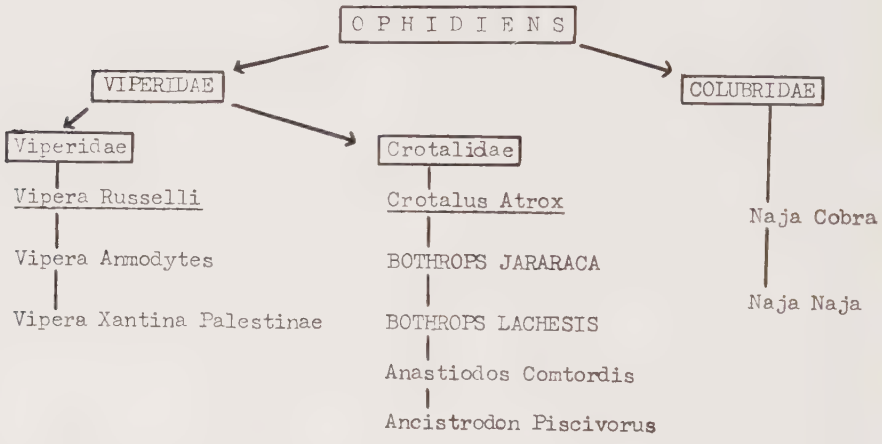
4. Cytotoxine

   base toxique de nature alcaloïdique ou glucidique, détruisant les cellules glandulaires (rein) et le tissu conjonctif.

5. Vasoconstricteur, surtout chez la vipère Daboïa (Asie).

6. Enzyme digestif
   préparant l'action des diastases pancréatiques permettant à leur suc gastrique de digérer tout ou presque (os, dents).
7. Enzyme hyperglycémiant
8. Enzyme contracturant
9. Enzyme modifiant la réserve alcaline
10. Enzyme *à effet Hémostatique extrêmement élevé, de nature diastasique, dit : « Hémocoagulase ».*

Classification des principaux serpents



Le Bothrops Jararaca. Le Lachesis Atrox.

Ces deux ophidiens de la famille des Viperidae-Crotalidae ont été retenus pour la qualité de leur venin.

Ils vivent en Amérique Tropicale (Brésil) et en particulier sur les bords du fleuve Parana. Il sont capturés par les Indiens qui les apportent au Centre Butantan à Sao Polo du Brésil, où toutes les opérations de prélèvement et de traitement des venins sont faites sous la direction du Professeur Klobusitzky. Les Bothrops atteignent 3 mètres de long. Ils sont ovipares et portent sur fond rose, orange, rouge, des bandes et mouchetures noires. Leur queue se termine par un épi « à sonnette », qui crépite en état d'alarme. Ils plantent leurs crochets de 5 cm et injectent un venin qui tue en 10 minutes, l'animal et l'homme.

PRÉLÈVEMENT DU VENIN

De grandes précautions sont nécessaires si l'on envisage le prélèvement de venin plusieurs fois, sur le même animal. Il faut veiller à ne

pas traumatiser les tissus de la gueule, ce qui donnerait un abcès septique. Or, il faut attendre 4 mois avant de refaire un prélèvement sur le même serpent, pour un venin identique. S'il est porteur d'un abcès, le venin sera infecté de bactéries et contaminera les prélèvements de toute une journée.

Un venin souillé n'est récupérable par aucun moyen de stérilisation. De plus, un serpent ne peut servir que 2 ou 3 fois, au plus, car il supporte mal la captivité dans les fermes d'élevage.

On peut trouver aussi au Brésil, des venins dits « venins de Bothrops », mais leur qualité est aussi variable que celle des curares que l'on trouvait dans le même pays il y a 20 ans. Leur action est nulle, car les prélèvements sont loin d'être faits avec toutes les précautions désirables et, souvent, des serpents autres que le Lachesis Atrox ou le Bothrops Jararaca sont utilisés.

FABRICATION. DESSICATION DU VENIN

Le venin recueilli est un complexe de protéines, d'enzymes, de métaux extrêmement labiles. Tout retard provoque une chute de l'activité par autolyse et ensemencement bactérien qui détruisent la plupart des supports de cette activité. On dessèche d'abord le venin qui peut être alors conservé et attendre, ainsi, sans risque de détérioration, le processus de purification qui représente le stade essentiel de la fabrication. Il a pour but :

de détoxiquer le venin par élimination des fractions neurotoxiques,
de déprotéiniser, de le rendre anallergique,
de séparer par chromatographie la fraction à activité thrombinique de la fraction à activité thrombokinasique,
de stériliser le produit par filtration bactérienne.

Toutes ces opérations doivent être effectuées :

en laboratoire stérile avec lampes à ultra-violets, non productrices d'ozone qui détruirait les ferments actifs ; à l'abri de tout contact métallique, de tout contact caoutchouc.

A noter que la déprotéinisation ne peut pas se faire par des procédés courants.
A l'issue de ces traitements, on isole 2 fractions.

TITRAGE DES DEUX FRACTIONS

L'activité de chacune d'elles est dosée séparément, on en déduit le titre, les quantités réciproques et la dilution éventuelle pour obtenir le produit définitif.

A ce stade, déjà, sont pratiqués des essais de stérilité qui doivent être probants, sinon la fraction est rejetée.

TITRAGE

A partir du mélange, le produit peut être considéré comme terminé, sous réserve de :

dosage *in vitro* dans les conditions définies par,
L'UNITÉ KLOBUSITZKY.

C'est la quantité du produit (HÉMOCOAGULASE) qui, *in vitro*, fait coaguler 5 ml de sang frais de cheval *décalcifié* à l'oxalate en 10 minutes à 22° C.

dosage *in vitro* sur la coagulation du fibrinogène, après transformation en fibrine. *Action thrombinique.*

dosage *in vivo* sur le lapin par mesure du Temps de Coagulation du sang avant et après injection d'HÉMOCOAGULASE.

dosage *in vivo* sur le pigeon et recherche de la *toxicité* par injection massive, intraveineuse de 1,18 ml par pigeon (ce qui correspondrait chez l'homme de 70 kg à 1 dose d'environ 35 à 40 ml).

MISE EN AMPOULES

Elle doit se faire avec les mêmes précautions que la purification.
Une ampoule de produit contient :

1 Unité Klobusitzky d'Hémocoagulase
+ Cl Na + acide phénique
+ gélatine + eau distillée : q. s. p. 1 ml
sous Azote

L'« HÉMOCOAGULASE » se présente aussi sous forme lyophilisée.

CONTRÔLE DU PRODUIT TERMINÉ

Pour vérification :

— *de stérilité* par ensemencement de l'Hémocoagulase sur bouillon de gélose et sur gélose profonde pour la recherche des germes aérobies et anaérobies.

— *de l'activité* par coagulation *in vitro* du sang de cheval décalcifié et du fibrinogène.

— par essais *in vivo* sur le lapin et le pigeon.

On voit donc, par ce qui précède, que « *l'Hémocoagulase* » est un produit dont l'activité et la qualité toujours constantes ne peuvent être obtenues qu'après de nombreuses et délicates opérations, à tous les stades du prélèvement et de la fabrication.

ÉTUDE DE L'ACTION DE L'HÉMOCOAGULASE

in-vitro et *in-vivo*

Mécanisme d'action suggéré par ces travaux

Etude *in vitro* et *in vivo* du *mécanisme d'action sur la coagulation sanguine des venins de Bothrops Jararaca et Lachesis Atrox chez l'homme et chez l'animal.*

L'action thrombinique de ces venins (décrite par Klobusitzky dans ses premières études sur la coagulation) a été pleinement vérifiée par les travaux récents de différents auteurs qui ont émis des hypothèses sur l'activité des venins envisagés, à la lumière des résultats apportés par les différentes techniques analytiques utilisées.

Nous étudierons, dans un premier chapitre, les résultats expérimentaux et, dans un deuxième chapitre, nous exposerons les mécanismes d'action, proposés par ces divers auteurs et enfin nous ferons une synthèse des théories de ce mécanisme d'action ainsi qu'une action Thromboplastinique, et une action plaquettaire.

A. — **Résultats expérimentaux *in-vitro***

I. — Action sur le temps de coagulation.

a) *du sang natif.*

le venin raccourci, le T. C. du sang natif pratiqué, soit en verrerie ordinaire (Pineli, Montana et Sala), soit en verrerie siliconée (Pello et Venacore).

b) *sur plasma et sang oxalaté, non recalcifié.*

1° pratiqué par A. Combrisson (Centre de Transfusion Sanguine. Saint-Antoine).

2° par G. Schuster (Laboratoire d'Analyse. Villejuif (Seine).

Ces expériences confirment ainsi l'action thrombinique des venins et la répétabilité d'action des différents lots utilisés :

1° *Action coagulante sur le plasma humain oxalaté*

Réactifs.

a) Hémocoagulase :

Lot 7 R — comprenant 3 ampoules 7A - 7B - 7C
Lot 8 C — — — 8A - 8B - 8C

b) Plasma humain :

sang humain prélevé sur mélange desséché de Wintrobe, à raison de 10 ml de sang pour 1 ml de mélange desséché.
— 8 échantillons de sang humain supposé normal sont centrifugés 10 minutes à 1.500 g.
Les différents plasmas, après pipettage, sont mélangés en un pool unique.

Résultats.

Témoin : 0,2 ml plasma humain
+ 0,2 ml soluté salin physiologique :
pas de coagulation en 24 heures.

Hémocoagulase :

a) non dilué : 0,2 ml plasma humain
+ 0,2 ml venin de reptile

b) même test après dilution du venin de reptile avec soluté salin physiologique.

Lots	7A	7B	7C	8A	8B	8C
Non dilué	2'15	2'15	2'15	2'15	2'15	2'15
dilué au 1/2 ..	6'	6'30	6'30	7'	5'30	5'30
au 1/4 ..	13'15	13'30	18'	15'	14'	14'
au 1/10 .	35'	43'	41'	37'	36'	35'

Conclusion :

Le venin a une action coagulante certaine *in vitro*, encore nette à la dilution 1/10.

2° *Action coagulante sur sang de cheval oxalaté à* 22° C

Réactifs :

a) Hémocoagulase :
Lot 8-3 tubes.

b) Sang de cheval reçu sur oxalate :

90 ml de sang de cheval
+ 10 ml de solution d'oxalate de sodium à 3 %.

Résultats :

Pour les 3 tubes : 1 ml Hémocoagulase
+ 5 ml sang de cheval oxalaté
Temps de coagulation : 10'30.

II. — Temps de recalcification du plasma.

P. de Nicola et G. A. Cappelletti, ainsi que Dineli et collaborateurs, indiquent que le Temps de recalcification du plasma se raccourcit parallèlement à la quantité de venin utilisé. Un optimum calcique renforce l'action du venin. Toutefois, la coagulation peut s'opérer en l'absence même de calcium ou en présence d'un excès de celui-ci.

III. — Action sur le thrombelastogramme.

Cette étude a été particulièrement faite par 3 groupes de chercheurs : (P. de Nicola et Coll., Pratesi et Coll., Cravazzera et Coll.). Ils sont en accord pour montrer que :

a) L'activité thrombinique des venins raccourcit :

les constantes longitudinales r et k.

et, de façon proportionnelle à la quantité de venin ajouté. L'action est encore évidente, selon Pratesi, lorsque le venin est employé dans une dilution au 1/5.

P. de Nicola indique que l'action thrombinique du venin se retrouve dans les plasmas ayant été conservés plusieurs jours à 4° C et même à la température du laboratoire, ainsi que sur les plasmas traités par SO4 Ba ou déplaquettés par centrifugation.

b) L'activité sur la *constante transversale* « *am* » est diversement retrouvée :

— P. de Nicola et Coll. montrent que, sur les *plasmas riches en plaquettes* (PRP), la valeur « am » apparaît augmentée de façon proportionnelle à la quantité de venin, jusqu'à un optimum d'action après lequel on observe une diminution progressive de « am »,

sur les *plasmas pauvres en* plaquettes (PDP), l'action du venin sur l'am apparaît négligeable et ininterprétable.

— Cravarezza et Stura rapportent que l'am diminue au fur et à mesure que la concentration en venin augmente et ils rapprochent de

cette constatation les résultats d'une autre observation qui leur montre une diminution parallèle du nombre de plaquettes.

— M. Samama et R. J. Prost ont obtenu, d'une récente expérimentation, des premiers résultats qui paraissent en accord, actuellement, avec les diverses conclusions de ces auteurs : P. de Nicola et Coll.

(Voir courbes et tableau ci-après).

IV. — Temps de Quick.

P. de Nicola et Coll. ne retrouvent pas de modification significative de ce test, sinon un léger allongement des Temps pratiqués en présence de venin.

V. — Facteurs du complexe prothrombinique.

Selon P. de Nicola et Coll., le Facteur VII et le Facteur Stuart ne paraissent pas influencés par l'addition de venin.

Des expériences d'incubation n'ont apporté aucune modification dans les résultats.

Pour le Facteur V, par contre, le Temps paraît s'allonger proportionnellement à la concentration du venin utilisé.

Les auteurs montrent, par ailleurs, que les plasmas privés de Facteurs V et VII, et Stuart, devenus de ce fait incoagulables, peuvent être coagulés en présence de venin. Le Temps de Coagulation est alors proportionnel à la quantité de venin.

VI. — Action thromboplastinique.

G. Pescetto et G. Malagamba, à la suite de recherches expérimentales pratiquées sur des syndromes hémorragiques gynécologiques, prouvent que le venin posséderait une action thromboplastinique.

VII. — Action sur les facteurs prothromboplastiniques.

G. Pescetto et G. Malagamba pensent que le venin agit sur la formation de la thromboplastine en intervenant au niveau des prothromboplastines du plasma.

Tandis que Dineli, Montana et Sala montrent, par l'étude du test de génération de la thromboplastine de Biggs et Douglas, pratiqué en présence ou non de venin, qu'en *l'absence de plaquettes, le venin s'est révélé incapable d'activité thromboplastinogénétique.*

Ces derniers résultats sont confirmés par des expériences parallèles de Pratesi et Coll.

P. de Nicola montre, sur les plasmas pauvres en Facteur VIII (globuline anti-hémophilique A), la réduction considérable dans le thrombélastogramme, des constantes longitudinales « r et k » en présence du venin et proportionnellement à sa concentration.

Le test TGT indique que :

l'addition de venin augmente la formation de la thromboplastine.

Pello et Venacore montrent le raccourcissement du Temps de Coagulation en tubes siliconés et de l'augmentation de la consommation de la Prothrombine chez un sujet hémophile A, en présence de venin.

VIII. — Action anti-héparinique.

Pour Klobusitzky, l'Hémocoagulase tirée du venin de Bothrops Jararaca, est antagoniste de l'Héparine.

P. de Nicola, par l'étude des tests de tolérance à l'héparine, montre que le raccourcissement du Temps est proportionnel à la concentration du venin.

Le phénomène est plus évident avec une Unité d'héparine par ml qu'avec 0,3 Unité.

Ce qui pose, pour cet auteur, le problème de la neutralisation de l'héparine par le venin.

1 Unité d'Hémocoagulase neutralise 7.000 U. I. d'héparine (Klobusitzky).

Les conclusions de Cravazzera et Stura paraissent en accord avec cette hypothèse.

Toutefois, Marcassi et Bruzzese L., vérifiant l'action du venin sur le fibrinogène en présence d'héparine, n'observent aucune action directe sur *l'héparine pure* (la solution d'héparine maintient ses propriétés intactes après incubation avec le venin).

ou sur *l'anti-coagulant mélangé* avec le sérum.

IX. — Action fibrinolytique ou anti-fibrinolytique.

M. Marcassi et L. Bruzzese ne retrouvent, *in vitro*, aucune altération du système fibrinolytique par le venin.

Nous avons pu vérifier au Laboratoire de M. le Professeur Marchal G. (Samama M.), que l'addition de venin à un plasma normal ne raccourcissait pas le temps de lyse du caillot des euglobulines.

X. — Action sur les plaquettes.

— Dineli, Montana et Sala, montrent que les plaquettes ne sont agglutinées, en présence de venin, que si elles sont entourées de plasma (action thrombinique).

Les plaquettes lavées ne sont pas agglutinées.

— Klobusitzky n'a pas trouvé, sur du plasma de cheval plus ou moins centrifugé, d'action des plaquettes sur la coagulation induite par l'Hémocoagulase.

XI. — Etude de la fibrinoformation par électrophorèse.

Les mécanismes d'action du venin et de la thrombine sur le fibrinogène sont tout à fait comparables, d'après Dineli et Coll.

XII. — Etude immunologique du venin de Bothrops Jararaca.

A. Del Campo et P. L. Fazzi n'ont pu mettre en évidence la présence d'anticorps spécifiques par l'injection chez le lapin de fortes doses de produit et durant de longues périodes.

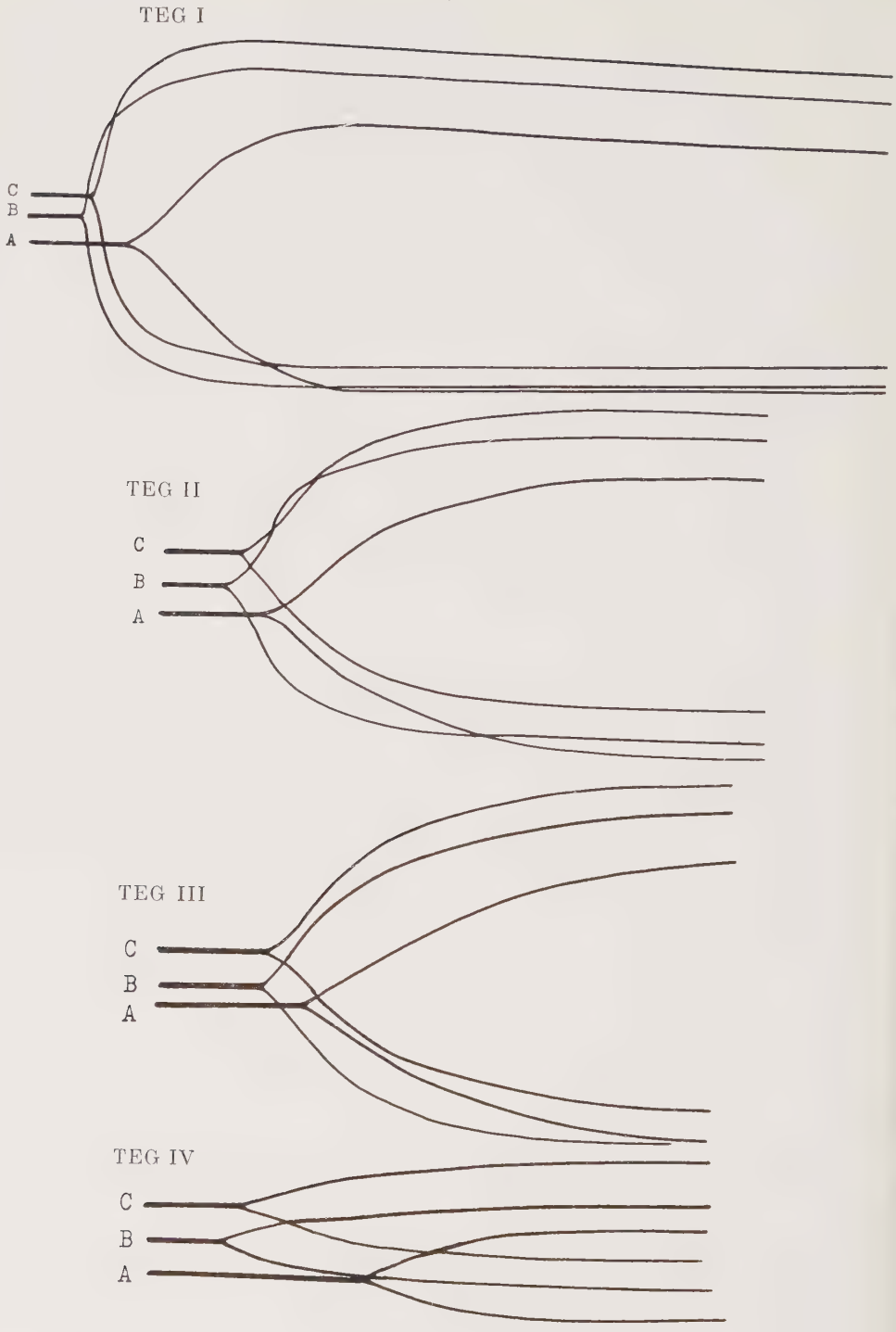
XIII. — Action bactériologique du venin.

Les deux auteurs A. Del Campo et Fazzi P. L. ont, par ailleurs déterminé que, les modifications des pouvoirs bactéricides du sang en présence de l'Hémocoagulase de B. J., sont insignifiantes, et qu'elles n'agissent pas de façon significative sur les antibiotiques.

Courbe nº 1

XIV. — Etude de thrombelastogrammes faite dans le Service du Professeur Marchal, Laboratoire d'Hématologie (M. Samama et R. J. Prost), Courbes Nº 1. 2. 3. 4.

Sur un plasma dont le T. C. est allongé, l'Hémocoagulase provoque une normalisation du temps de réaction « r » et un élargissement de


TEG I
C
B
A
TEG II
C
B
A
TEG III
C
B
A
TEG IV
C
B
A

la constante « am ». Et on note déjà le rapprochement des branches de la courbe (début de rétraction du caillot).

Technique : 0,20 plasma
0,05 eau physiologique
ou 0,05 reptilase

Nombre de plaquettes par mm³		r	k	am	voir courbes	
200.000	eau physiologique	13	11	52	A	1
	Reptilase	3	3	63	B	
	Reptilase au 1/4	5	3	63	C	
100.000	eau physiologique	15	16	47	A	2
	Reptilase	4	3	59	B	
	Reptilase au 1/4	7	5	57	C	
25.000	eau physiologique	12	15	40	A	3
	Reptilase	5	7	45	B	
	Reptilase au 1/4	7	8	45	C	
centrifugé déplaquetté	eau physiologique	18	/	12	A	4
	Reptilase	5	/	11	B	
	Reptilase au 1/4	7	/	13	C	

Conclusion :

1) Action thrombinique sur le plasma en présence ou en l'absence de plaquettes.

2) Action « thrombodynamique » sur le plasma riche en plaquettes qui s'atténue avec l'appauvrissement du plasma en plaquettes pour disparaître lorsque le nombre des plaquettes tend vers 0.

En Résumé

Il ressort des travaux *in vitro*, consacrés à la fraction hémocoagulante des venins de Bothrops Jararaca et Lachesis Atrox, 4 points importants qui méritent d'être soulignés.

L'hémocoagulase

1° Possède une action thrombique certaine et le mécanisme d'action serait, pour la plupart des Auteurs, comparable à celui de la thrombine sur le fibrinogène.

2° La fibrine qu'elle forme est *soluble dans l'urée* en présence de calcium et d'un facteur thermolabile.

3° Elle présente une action anti-héparinique intéressante.

4° *Elle potentialise* l'Activité thrombodynamique des plaquettes (élargissement des diagrammes enregistrés en présence de venin), selon un mécanisme d'action encore mal élucidé.

B. — Résultats expérimentaux *in vivo*

P. de Nicola et G. A. Cappelletti ont étudié l'effet *in vivo* de l'injection de venin de Bothrops Jararaca chez l'animal et chez l'homme.

Les deux tableaux suivants résument leurs conclusions.

1° Etude in vivo avec le venin de Bothrops chez l'animal.

Chez le lapin normal.

— Raccourcissement léger du Temps de Quick.
— Raccourcissement marqué du Temps de recalcification.
— Modifications peu marquées du thrombélastogramme.

Chez le lapin traité par les antimitotiques.

— Raccourcissement du Temps de recalcification.
— Peu de modifications du Temps de Quick, du Facteur V, du Facteur VII.
— Raccourcissement net du Temps de réaction « *r* ».
— Augmentation peu marquée de l'am.

Sur le lapin traité par l'héparine.

— Raccourcissement du Temps de Quick.
— Raccourcissement des Temps de coagulation dans les déterminations du Facteur V.
— Raccourcissement du Temps de recalcification.
— Raccourcissement du Temps de réaction.
— Raccourcissement du Temps de formation du caillot.
— Augmentation de l'am.

Sur le lapin traité avec le sulfate de dextran et le thrombocide.

— Même résultat qu'avec l'héparine.

2° Etude in vivo du venin de Bothrops jararaca chez l'homme.

Action du venin injecté par voie I. V. chez des sujets normaux.

— Raccourcissement discret du Temps de coagulation du sang *in toto* 15 à 30 minutes après l'injection.

— Modification peu marquée du tracé thrombélastographique.

Action du venin injecté par I. V. chez des hémophiliques.

— Raccourcissement du Temps de coagulation du sang *in toto*, du Temps de recalcification, du Temps de réaction et du Temps de formation du caillot.

— Diminution de la prothrombine résiduelle dans le sérum.

C. — Les différentes théories sur l'action du venin de Bothrops Jararaca (Hémocoagulase)

1° Pour Klobusitzky, l'Hémocoagulase possède les propriétés de la thromboplastine et de la thrombine, bien qu'elle soit différente de la thrombine formée au cours de la coagulation. Il considère ce ferment comme un complexe thrombinique *sui generis*, qu'on pourrait nommer « Bothropo-thrombine ».

2° Il semble à P. de Nicola et G. A. Cappelletti, interprétant les résultats qu'ils ont obtenus *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, et chez l'homme, que l'ensemble de ces résultats indique un mécanisme d'action qui n'est pas toujours limité à la simple action *thrombinique* (décrite par Klobusitzky dans ses premiers travaux sur l'Hémocoagulase), mais qui est aussi de type thromboplastinique, accélérant la conversion de la Prothrombine en Thrombine (*par libération de facteurs thromboplastiniques par les plaquettes sous l'action du venin*).

3° Pello et Venacore, étudiant le venin de Bothrops Jararaca adsorbé ou non, sur phosphate tricalcique, concluent que la préparation de venin de B. J. possède :

— une action de *type thrombinique*,
— une action simulant la sécrétion de thromboplastine dans le plasma,
— et une action de conversion directe de la Prothrombine, même en l'absence de calcium.

Dineli, Montana et Sala arrivent à la même conclusion.

Ils supposent en outre que la fraction adsorbable par le phosphate tricalcique est douée d'une activité du même type que la Proconvertine.

Ils disent avoir eu de bons résultats cliniques avec ce produit sur les hémorragies des hémophiles A, la maladie de Werlhof, d'hypoplaquettose des myéloses aiguës, de myéloses globales aplastiques, de fortes hypoprothrombinémies, suite d'une grave souffrance du parenchyme hépatique.

Les succès obtenus sur ces 5 affections n'ont pas été retrouvés en France.

4° Cravarezza et Stura, ayant rapporté que l'amplitude maxima du TEG diminue au fur et à mesure de l'augmentation de la concentration en « Hémocoagulase » augmente et, à côté de cette observation, à première vue paradoxale, celle de *la diminution parallèle du nombre des plaquettes*, se basent sur ces constatations pour expliquer le mécanisme d'action du médicament. « L'Hémocoagulase » détruirait un certain nombre de plaquettes et de ce fait *libérerait une certaine quantité de substances hémostatiques plaquettaires.*

In vivo, dans certaines affections gynécologiques, ces auteurs ont découvert des cas de diathèses hémorragiques par *hyper-héparinémie.* Chez ces malades, le test d'Allen révèle la présence d'une quantité « d'héparinoïdes » pathologique, ce qui leur permet de supposer que, dans ces cas, il s'agit d'une déficience de l'action anti-héparinique du Facteur Plaquettaire 3.

Tout laisse supposer *une action anti-héparinique de « l'Hémocoagulase »*, prouvée *in vitro*, *qui aurait* des résultats particulièrement favorables chez ces malades.

5° G. Pescetto et G. Malagamba ont utilisé la fraction hémocoagulante du venin de Bothrops, en gynécologie. Ils ont constaté la présence d'un déficit dans les facteurs de la coagulation dans plusieurs formes d'hémorragies fonctionnelles.

Le venin agirait, d'après eux, sur la formation de la thromboplastine, en intervenant au niveau de la prothromboplastine sur les facteurs thromboplastinogénétiques du plasma.

Le venin posséderait, en outre, une activité semblable à la thromboplastine qui accélère la coagulation du plasma et une action de conversion, semblable à celle de la thrombine sur le fibrinogène (renforcée et accélérée par le calcium), mais qui ne peut être considérée comme tout à fait identique à celle de la thrombine, car elle n'est pas inhibée par l'héparine.

6° Marcassi et Bruzzese.

Le venin de Bothrops a le pouvoir de polymériser directement le fibrinogène en fibrine et en même temps, de renforcer l'action de la thrombine.

Le phénomène se produisant *in vitro*, pour de très fortes concentra-

tions de venin, ils ont démontré qu'en réalité il s'agit d'une période d'incubation et que même, si le venin est très dilué (1/5. 120), on observe au bout de 24 heures, exactement la même réaction.

Les résultats qu'ils ont obtenus, *in vivo*, peuvent donner lieu aux interprétations suivantes :

a) Le venin de Bothrops renforce l'action de la thrombine.

b) Le venin de B., injecté dans les vaisseaux, se dilue dans le plasma, mais il ne doit pas être neutralisé immédiatement, comme cela se produit pour la thrombine avec le blocage réalisé par diverses antithrombines.

L'étude *in vitro*, *in vivo* de l'Hémocoagulase, a permis son utilisation en clinique chirurgicale pour toutes interventions réputées hémorragiques et en clinique médicale pour certains syndromes hémorragipares, que nous étudierons dans le chapitre suivant.

APPLICATIONS CLINIQUES

INDICATIONS ET POSOLOGIE

INDICATIONS

Les indications Générales de l'Hémocoagulase du venin de Bothrops sont les suivantes :

1° Chez les sujets qui ont un T. S. normal et un T. C. normal, et qui doivent subir une intervention chirurgicale réputée hémorragique, où l'Hémostase est difficile à obtenir, c'est-à-dire sur un parenchyme qui suinte en nappe, où pince hémostatique et ligature sont impossibles à appliquer. Le chirurgien, désarmé, n'a que tamponnements et électrocoagulation, comme moyens hémostatiques très temporaires.

2° Chez les malades présentant des *troubles de l'Hémostase*, caractérisés par :

— *un Allongement du Temps de Saignement* isolé, sans troubles de la coagulation, Maladie de Willebrand, allergie médicamenteuse hémorragipare, certaines Hyperménorrhées.

Ces malades font des hémorragies :

— spontanées récidivantes (épitaxis, hémoptysies), traumatiques, chirurgicales et post-opératoires *graves*.

3° La Reptilase ramène le Temps de Saignement allongé de ces malades à la normale : en 15′ par voie intra-veineuse, en 1 heure par voie intra-musculaire ou sous-cutanée.

Elle maintient son action pendant 12 heures par voie I. V. et pendant 24 heures par voie I. M. ou S/Cut.

POSOLOGIE

Modalité d'Injection. Temps de Latence.

Voie Générale : parentérale uniquement, pour combattre l'hémorragie quels que soient le siège, son origine, sa durée.

La *voie orale* et l'application *locale*, sont à déconseiller pour inactivité, par destruction rapide du produit : lyse salivaire, lavage par le torrent sanguin, la chute du clou hémostatique. Cependant en gynécologie et en stomatologie, une mèche imbibée de Reptilase donne, en tamponnements utérin ou alvéolaire, des résultats remarquables.

Voie intra-musculaire ou sous-cutanée pour administration préopératoire, les traitements de fond, d'entretien.

Latence : 1 heure.

Longue durée d'action : 24 à 36 heures.

Injection *indolore*.

Voie intra-veineuse.

C'est la voie d'attaque d'*urgence*.

Valable aussi pour les *perfusions* en cours (on pique dans le raccord, on pousse l'injection).

Latence : 15′, mais durée d'action plus courte : 12 heures.

Association des 2 voies I. M. + I. V., simultanément dans les cas très graves, pour obtenir à la fois un effet *d'urgence — de longue durée — d'intensité* maximum ; la réduction de l'hémorragie est alors maximale.

Doses :

Identiques pour les 3 voies d'administration avec la *même* ampoule de 1 cm³ (I. M. — I. V. — S/Cut.).

Par 24 heures :

Adultes : 1 cm³ (1 ampoule) ou 2.

Enfants : au-dessous de 2 ans : 1/2 ou 1/3 d'ampoule.

Ne *doubler* la dose qu'après avoir attendu le temps de Latence nécessaire, 15 minutes I. V. — 1 heure I. M., pour que la Reptilase déclenche son effet hémostatique.

Inutile de répéter l'administration plus de 3 *fois par 24 heures*.

Un *surdosage* à partir de 8 cm³ en 24 H. pourrait ralentir son action.

Pas d'accoutumance, l'activité hémostatique de la Reptilase est toujours égale à elle-même.

L'inactivité du produit, au delà de 3 ampoules en 1 heure, doit faire soupçonner un trouble de la coagulation.

EN GYNÉCOLOGIE

La Reptilase *raccourcit la durée* des hémorragies utérines et *en diminue l'abondance*, sans provoquer de stase sanguine ni d'Hyperhémie, ni de coliques utérines.

Posologie :

Hyperménorrhées : pour ramener les règles dans les limites physiologiques :

2 ampoules de Reptilase I. M. le premier jour des règles, puis 1 ampoule par jour jusqu'à cessation des hémorragies.

Ménométrorragies : même posologie.

Toutes interventions sur l'utérus devant être hémorragipares :

Polypectomie — Curetage — Hystérectomie — Cancer.
1 ampoule I. M., la veille au soir.
1 ampoule I. V. et 1 ampoule I. M., simultanément 1 heure avant l'intervention.
1 ampoule ou 2 par jour I. M., jusqu'à cessation du risque.

Examens gynécologiques hémorragipares :

2 ampoules I. M., 1 heure avant l'examen (sauf dans les déficits en plaquettes et Troubles de la coagulation.)

NON INDICATIONS

Les hémorragies caractérisées par des *Troubles de la Coagulation*, c'est-à-dire dues à un déficit sévère en facteurs de la coagulation :

Déficit :

En Facteurs Antihémophiliques A, B ou Facteur C,
En Proconvertine, Proaccélérine, Facteur Stuart, Prothrombine, } sauf si déficit léger
En Plaquettes (Thrombopénie — Thrombasthénie,
En Fibrinogène.

Ces malades présentent parfois un allongement du Temps de Coagulation qui s'accompagne quelquefois d'un Allongement du Temps de Saignement.

Le Temps de Coagulation étant un test trop imprécis donne une fausse impression de sécurité. Il devrait être complété par des tests analytiques, seuls valables, à l'heure actuelle.

La Reptilase n'apportant pas de facteurs de la coagulation, n'a pas d'action dans les *troubles de la coagulation* bien qu'elle raccourcisse légèrement le Temps de Coagulation des *sujets normaux*.

Pas de contre-indication.

— ni chez l'homme, ni chez l'enfant.
— ni chez la femme enceinte.
— simplement, ne pas faire de surdosage qui, au delà de 8 cm^3 en 24 heures, ralentirait l'action de la Reptilase et même l'annulerait.

Tolérance parfaite :

pas de modification du pouls,
de la Tension Artérielle,
de la Respiration,
du Taux de Prothrombine,
du Nombre de Thrombocytes,
de la formule sanguine.
pas de choc allergique,
pas d'effet Hémolytique, ni Fibrinolytique.

Ne retarde pas la cicatrisation.

contrairement aux *Corticoïdes.*

Il faudrait que le Médecin, le Chirurgien, le Spécialiste, devant une hémorragie banale, importante ou dramatique, *n'hésite pas* à administrer la Reptilase. Il ne risquera jamais de l'aggraver, même s'il existe des troubles de la coagulation ignorés, même si des anti-hémorragiques ou des anti-coagulants ont été, déjà, utilisés.

OBSERVATIONS CHIRURGICALES

en

Oto-rhino-laryngologie
Stomatologie
Gynécologie
Urologie
Orthopédie

Dans le Service d'O. R. L. du Dr Ombredanne — Aux enfants Malades — Necker — « L'Hémocoagulase » a été utilisée sur une centaine de malades ; douze cas ont été sélectionnés, donnant la moyenne des résultats obtenus.

Observation N° 1.

H. Yvon, 40 ans, T. S. 2'15, T. C. 8'.

Le 15/11/60 : Aplasie 3e temps (intervention avec temps osseux important).

Préparation : « L'Hémocoagulase » le jour de l'intervention.

Saignement important.

« Hémocoagulase » le lendemain et le surlendemain de l'intervention.

Le 3/2/61 : Tunnels pour port de prothèse. T. S. 1'15-1'30, T. C. 6' (intervention purement cutanée).

Préparation : « L'Hémocoagulase » le jour de l'intervention.

Saignement assez faible, peu gênant.

« Hémocoagulase » le lendemain et le surlendemain.

Observation N° 2.

R. Michel, 11 ans, T. S. 2'15, T. C. 6'50.

Le 8/2/61 : mobilisation de l'étrier côté droit.

Préparation : « L'Hémocoagulase » le jour de l'intervention.

Saignement modéré, non gênant.

« L'Hémocoagulase » le lendemain et le surlendemain de l'intervention.

Observation N° 3.

H. Robert, 21 ans, T. S. 1'45, T. C. 8'.

Le 29/10/60 : amputation de reliquats auriculaires.

Préparation standard : Adrénoxyl.

Saignement très important (tissu scléreux très vascularisé).

Le 21/1/61 : aplasie 3e temps, T. S. 8'45.

« L'Hémocoagulase » le matin de l'intervention. Saignement presque nul.

« L'Hémocoagulase » le lendemain et le surlendemain de l'intervention.

Observation N° 4.

P. Annick, 12 ans, T. S. 1', T. C. 7'.

Le 2/2/61 : aplasie mineure, mobilisation de l'étrier.

Préparation : « L'Hémocoagulase » le jour de l'intervention.

Saignement modéré.

« L'Hémocoagulase » le lendemain et le surlendemain de l'intervention.

Observation N° 5.

J. Yvette, 6 ans, T. S. 4', T. C. 8'.

Le 12/11/59 : aplasie bilatérale 1er temps (intervention purement cutanée).

Préparation : « L'Hémocoagulase » le matin de l'intervention.

Pas « d'Hémocoagulase » les jours suivants :

Au 2e jour, hématome cutané avec ecchymose très nette, perte de la substance cutanée.

Au 6e jour, hématome gagnant l'angle externe de l'œil.

Le 5/6/60 : aplasie bilatérale 2e temps, T. S. 3', T. C. 6'30.

Préparation : « L'Hémocoagulase » le jour de l'intervention.

Saignement modéré.

« L'Hémocoagulase » le lendemain et le surlendemain de l'intervention.

Le 25/1/61 : aplasie 3e temps, côté gauche, T. S. 2', T. C. 9'.

Préparation : « L'Hémocoagulase » le jour de l'intervention.

Saignement assez important.

« L'Hémocoagulase » le lendemain et le surlendemain de l'intervention.

Pas de saignement post-opératoire.

Observation N° 6.

S. Enrique, 25 ans, T. S. 1', T. C. 7'.

Le 26/1/61 : évidement pétro-mastoïdien total.

Préparation : « L'Hémocoagulase » le jour de l'intervention.
Saignement extrêmement important.
« L'Hémocoagulase » le lendemain et le surlendemain.
Saignement derrière la mèche les jours suivants.

Observation N° 7.

A. Sam, 9 ans, T. S. 3′, T. C. 7′.

Le 21/2/61 : aplasie 3e temps.
Préparation : « L'Hémocoagulase » le jour de l'intervention.
Saignement très faible.
« L'Hémocoagulase » le lendemain et le surlendemain de l'intervention.

Observation N° 8.

B. Aldjia, 7 ans, T. S. 1′15′, T. S. 6′30″.

Le 17/2/61 : aplasie 3e temps gauche.
Préparation : « L'Hémocoagulase » le jour de l'intervention.
Saignement très modéré, non gênant.
« L'Hémocoagulase » le lendemain et le surlendemain de l'intervention.

Observation N° 9.

M. Annick, 15 ans 1/2, T. S. 2′, T. C. 9′.

Le 19/9/60 : aplasie 3e temps avec fenestration et lambeau en doigt de gant.
Préparation : « L'Hémocoagulase » le jour de l'intervention.
Saigne très peu.
« L'Hémocoagulase » le lendemain et le surlendemain de l'intervention.
Le 10/12/60 : tunnels pour port d'oreille artificielle.
Même préparation : saignement très faible.

Observation N° 10.

L. Rachid, 7 ans, T. S. 2′, T. C. 5′.

Le 28/11/60 : aplasie 3e temps avec fenestration et lambeau en doigt de gant.
Préparation : « L'Hémocoagulase » le jour de l'intervention.
Saigne très peu.
« L'Hémocoagulase » le lendemain et le surlendemain de l'intervention.

Observation N° 11.

D. Dominique, 11 ans 1/2, T. S. 1'6, T. C. 7'.

Le 17/11/60 : aplasie 3e temps avec fenestration et lambeau en doigt de gant.

Préparation : « L'Hémocoagulase » le jour de l'intervention.

Saigne très peu.

« L'Hémocoagulase » le lendemain et le surlendemain de l'intervention.

Dans 2 cas : observation N° 5 : J. Yvette et N° 6 : S. Henrique, il a été constaté des saignements plus ou moins importants, mais le diagnostic d'un trouble hématologique existant ou non n'a pas été fait. On ne peut pas en conclure, que « L'Hémocoagulase » soit responsable de cet accident hémorragique, les temps de coagulation 7' et 8' n'ont que peu de valeur. La technique de prélèvement étant imparfaite (utilisation de tubes non siliconés), un déficit dans les facteurs plasmatiques de la coagulation n'a pas été recherché. Tous les autres cas ont donné l'impression subjective au chirurgien, d'une nette diminution des pertes hémorragiques, par rapport à des interventions similaires sans cet hémostatique.

Observations faites à la Clinique Saint-Louis à Angers

Pour des interventions O. R. L. sur des enfants de 8 à 12 ans, on avait administré :

La veille de l'intervention :

« Reptilase » : 1 ampoule + 1/2 ampoule I. M., avec la pré-médication, pour les plus jeunes,
pour les autres :
1/2 ampoule I. M. avec la pré-médication
+ 1/2 ampoule I. V. avec le penthotal d'induction.

L'anesthésie n'utilisait pas d'éther :

Penthotal 2,5 %.
Dolosal 1/2 à 1 mg par K.
Proto-O2-50 %.
Circuit semi-ouvert.

Observation N° 1 : F. Joelle, 10 ans.

Plastie des oreilles. Temps de saignement et de coagulation normaux. Saignement modéré.

Observation N° 2 : S. Luc, 8 ans.

Mastoïdite. Saignement minime et peu gênant pour le chirurgien.

Observation N° 3 : L. Jacques, 12 ans.

Curage ganglionnaire du cou. T. S. : 2'30", T. C. : 8'.

L'intervention s'est déroulée sans incident. Champ opératoire très peu hémorragique.

Observation N° 4 : H. Renée, 8 ans.

Evidement pétro-mastoïdien. T. S. : 3', T. C. : 10'.

Saignement peu important en per-opératoire. Saigne peu les jours suivants.

Stomatologie

Les avulsions dentaires sont parfois sanglantes et l'hémorragie ne s'arrête pas spontanément, bien souvent, surtout quand les bords des alvéoles ont été brisés.

La mise en place d'un gel imprégné de thrombase, par exemple, ou d'un pansement compressif, n'arrête cette hémorragie que momentanément.

D'autre part, si l'hémostase est normale, la chute du caillot (située entre le 3e et le 8e jour) donne souvent des hémorragies abondantes (chute d'escarre).

Observations faites à l'hôpital de Brest

1. — Extraction chirurgicale de dents incluses : 13.

Dans l'ensemble, le médecin note que le saignement per et post-opératoire a été minime, alors que ces interventions sont en général hémorragiques.

On relève : l'extraction chirurgicale d'une dent de sagesse inférieure incluse, chez un sujet de 23 ans, présentant des antécédents hémorragiques, après extraction dentaire.

Il a été administré de la Reptilase :

— une ampoule I. M., 24 heures avant,
— 2 ampoules, l'une I. M., l'autre I. V.,
1 heure avant l'intervention.
— 1 ampoule I. M., 12 heures après.

On a noté : pas de saignement per-opératoire et post-opératoire.

2. — Hémorragies après extractions dentaires.

V. Guy, 22 ans : Hémorragie après extraction d'une molaire inférieure. Antécédent hémorragique.

« Reptilase » : 1 ampoule I. M. + 1 ampoule I. V.
L'Hémorragie cesse.

C. Renée, 22 ans : Hémorragie après extraction d'une molaire inférieure, faite la veille, nécessitant un curetage.

« Reptilase » : 1 ampoule I. V. avant curetage.
1 ampoule, 12 heures après et
1 ampoule, 24 heures après.
Présence de tissus granulomateux au curetage.
L'hémorragie est stoppée.

M. Robert, 20 ans : Hémorragie après extraction d'une canine supérieure pour kyste. Curetage.

« Reptilase » : 1 ampoule I.M. + 1 ampoule I. V.
L'hémorragie s'arrête.

3. — Curetage d'un kyste.

E. Jean Louis, 31 ans : Curetage d'un volumineux kyste de la branche montante de la mandibule.

« Reptilase » : 1 ampoule I. M. en pré-opératoire.
Peu de saignement per-opératoire.

4. — Divers.

Le T. Guy, 21 ans : Curetage et résection apicale d'une incisive supérieure pour kyste.

« Reptilase » : 1 ampoule I. V., 1/2 heure avant.
1 ampoule I. M., 12 heures après.
Pas de saignement per-opératoire, mais apparition d'un hématome le lendemain.

B. François, 83 ans : Biopsie d'une lésion de la muqueuse de la joue.

« Reptilase » : 1 ampoule I. V. avant biopsie.
Pas d'hémorragie.

Observations faites à la Clinique gynécologique de Vienne

A. — Préparation prophylactique par la « reptilase », avant intervention gynécologique de 32 cas, au total.

En administrant 1 ampoule de « Reptilase » I. M., 30 min. avant l'intervention, les Chirurgiens ont pu accomplir, dans presque tous les cas, le geste opératoire en milieu exsangue, ce qui, le plus souvent, permettait d'abréger la durée de l'intervention.

B. — Les hémorragies per-opératoires : 7 cas.

Dans 5 cas, il fut possible d'arrêter de graves hémorragies capillaires. Mais, 2 fois, le succès est médiocre.

S. Marie, 51 ans.

Néoplasme bilatéral des ovaires ; intervention exploratrice.
Histologie : carcinome solide. Après excision, effectuée sur Epiploon, il se produisit une hémorragie assez forte, supprimée rapidement par une injection intraveineuse de « Reptilase ».

W. Emma, 37 ans.

Cancer du col utérin : opération radicale du vagin.
Histologie : Epithélioma pavimenteux de la portion vaginale.
Forte tendance hémorragique pendant l'intervention. A pu être promptement améliorée par l'administration intraveineuse de « Reptilase ».

D. Gertrude, 35 ans.

Tumeur grosse comme une tête d'enfant, située dans le ligament large de l'utérus, suspecte de sarcome. Extirpation totale de l'utérus et des annexes.
Histologie : névrome multiforme, suspect de malignité. L'hémorragie produite par l'intervention sur la capsule tumorale a pu être influencée favorablement par la « Reptilase ».

C. — Hémorragies après curetage : 5 cas.

Ces cas qui auraient nécessité, certainement, un tamponnement de l'utérus, furent soumis au traitement à la « Reptilase ». Chez 3 malades, l'hémorragie fut arrêtée en 15 à 60 minutes, par l'emploi simultané d'une ampoule de « Reptilase » I. V. et d'une ampoule I. M. Dans les 2 autres cas, la médication a dû être continuée pendant plusieurs jours.

W. Angèle, 42 ans.

Myome pédiculé, gros comme un œuf d'oie. Ablation et curetage consécutifs. Forte hémorragie secondaire qui s'arrête en 45 minutes, après 1 ampoule I. V. et 1 ampoule I. M. de « Reptilase ».

H. Nanette, 26 ans.

Abortus au 6e mois, fœtus de 31 cm.

Siège décomplété — malformation — placenta accreta. Après curetage et malgré l'emploi du Gyneton, forte hémorragie secondaire qui s'arrête promptement à l'administration de la « Reptilase ».

Interventions faites à la Clinique Saint-Louis à Angers
Urologie

L'opération de Freyer pour adénome prostatique, malgré l'hémostase mécanique par mèches ou sondes à ballonnet, s'accompagnait très souvent, ou était suivie, d'hémorragies d'autant plus redoutables qu'elles apparaissaient chez des sujets habituellement en mauvais état.

Parmi nos 57 malades, certains étaient porteurs d'hypertension, sclérose vasculaire, obésité, insuffisance respiratoire (facteur de saignement non négligeable) ou même, présentant un temps de saignement allongé.

L'hémostase mécanique a été maintenue dans la majorité des cas, en principe.

L'effet de la « Reptilase » a été très satisfaisant.

— 17 malades n'ont eu besoin d'aucun flacon de sang.
— 33 malades ont reçu 1 flacon (2 d'entre eux étaient anémiques avant intervention).
— 4 malades ont reçu 2 flacons.
— 1 malade a reçu 1 flacon de sang, 7 heures après l'intervention pour hémorragie secondaire.
— 1 malade a été transfusé massivement, puis la réintervention a permis de déceler la béance d'un vaisseau du col vésical, ce qui ne constitue donc pas un échec de la méthode.
— 1 malade a reçu 6 flacons de sang et a été remédié le soir de l'intervention.

Les jours suivants, les malades ayant reçu 1 ampoule de « Reptilase » 12 heures après l'intervention et 1 ampoule, 24 heures après, n'ont pas saigné, sauf un, le N° 57 de la statistique.

L'effet de la « Reptilase » apparaît donc très satisfaisant, pour une

intervention que nous avions toujours vu pratiquer sous perfusion de 1 ou 2 flacons de sang.

Tous les malades ont reçu :

— 1 ampoule de « Reptilase » I. M., la veille de l'intervention.
— 1 ampoule avec la pré-médication, 3/4 d'heure avant l'intervention.
— 1 ampoule avec le penthotal starter de l'anesthésie.

L'anesthésique de base était le Penthotal à 2,5 %, complété avec protoxyde d'azote-oxygène 50 %.

Curarisant : médiatonal-brévatonal-célocurine.

Dans certains cas, l'analgésie était renforcée avec Dolosal I. V. ; certains opérés, sclérovasculaires ou pulmonaires, ont reçu des vaso- ou broncho-dilatateurs I. V.

S. Victorien, 81 ans.

Bon état général, mais sclérose vasculaire.

T. A. 18/10, arythmie grave. La pesée des compresses a permis de vérifier exactement les pertes de sang per-opératoire qui ont été évaluées à 200 grammes.

C. Auguste, 71 ans.

T. S. 6′, T. C. 10′.

L'opération s'est déroulée sans incident, les pertes de sang ont été minimes et n'ont pas nécessité de transfusion.

D. Jean, 70 ans.

Sujet obèse, asthmatique. T. A. 17/9 et T. S. normaux.

Saignement peu important. Pas de transfusion.

M. P., 75 ans.

T. S. et T. C. normaux.

T. A. 19/10. Un flacon de sang, pas de saignement post-opératoire.

M. Blondeau et moi-même avons pratiqué l'anesthésie de ces malades et utilisé la Reptilase dans ses interventions chirurgicales.

Autres interventions

Chirurgie orthopédique
Clinique Saint-Louis. Angers

P. Raymond, 21 ans.

Greffe vertébrale.
« Reptilase » I. V. au début et au cours de l'intervention.
1 seul flacon de sang, saignement très peu important au cours de l'intervention.

B. Jean Louis, 52 ans.

Fracture ouverte de la jambe droite par écrasement, saignement très abondant, « Reptilase » en I. V. dans la perfusion. Aucun incident à noter.

C. Robert, 22 ans.

Fracture des 2 os de la jambe (vissage).
« Reptilase » I. M. et I. V., pré-opératoire. Saignement en nappe important, au début. 1/4 d'heure après, diminution spectaculaire de l'hémorragie.

R. André, 26 ans.

Arthrodèse pour fracture complexe du cou de pied.
« Reptilase » en I. M. pré-opératoire,
en I. V., en perfusion per-opératoire : 1 seul flacon de sang, saignement minime.

E. Michel, 21 ans.

Pseudarthrose de jambe.
Saignement important au point de prélèvement de la greffe.
« Reptilase » en I. V. + I. M. (1 ampoule simultanément).
Arrêt spectaculaire de l'hémorragie.

B., 30 ans.

Ostéosynthèse du tibia. « Reptilase » en I. V., en perfusion per-opératoire. Saignement peu important.

Mme M...

Enclouage du col du fémur. Saignement peu important au cours de l'intervention.

1 flacon de sang.

Chirurgie Abdominale

M. Sidonie, 42 ans.

Chocystectomie chez une femme obèse duodénotomie + papillotomie.

Un flacon de sang en perfusion I. V. + 1 ampoule de « Reptilase » dans le raccord per-opératoire. Perte de sang minime.

OBSERVATIONS MÉDICALES

Allongement isolé du Temps de Saignement
Maladie de Willebrand
Autres Applications
Non-Indications

I. — L'action hémostatique de l'Hémocoagulase*

a été étudiée au Centre Départemental de Transfusion Sanguine — Hôpital Saint-Antoine par MM. André et Vergoz et Mme Combrisson chez des malades présentant :

A. — Un allongement isolé du temps de saignement sans aucun trouble de la Coagulation.

Cas N° 1. Madame B... M., âgée de 30 ans, souffre depuis l'enfance d'épistaxis à répétition. Son T. S. varie habituellement de 6′ à 15′. Tous les tests de coagulation sont normaux. La résistance capillaire est normale. Ses plaquettes sont normales en nombre (300.000 par mm³ et en qualité (le test de génération de thromboplastine et la consommation de Prothrombine sont habituellement normaux, chez la malade).

Nous avons essayé une première fois le venin à la dose d'1 ampoule I. V. ; 30′ après l'injection, le T. S. était passé de 6′ à 2′30″. Cette amélioration a duré 24 heures. Au bout de 48 heures, le T. S. était de nouveau à 6 minutes.

Nous avons recommencé l'épreuve 3 fois chez cette malade, à une semaine d'intervalle. Chaque fois, nous avons injecté le venin (Hémocoagulase), à la dose d'1 ampoule I. V., et chaque fois le T. S. est redevenu normal au bout de 30′. Cette amélioration s'est maintenue, chaque fois, environ 3 minutes.

Chez cette malade, si on injecte une ampoule de venin, pendant la mesure du T. S., on voit, dans la minute qui suit l'injection, le diamètre

* Spécialité du Laboratoire STAGO, dénommée Reptilase.

des gouttes sur le buvard diminuer brusquement, puis le saignement s'arrête en 2 à 3 minutes.

L'action de la Reptilase est donc très rapide.

Une 4e fois, le venin a été essayé, chez cette malade, après lui avoir fait absorber, 24 heures avant l'examen, un comprimé d'Aspirine. Son T. S. s'est nettement prolongé : supérieur à 15′. Nous lui avons injecté 1 ampoule I. V. et, 30′ après, le T. S. était de nouveau à 2′30″.

Il semble donc que, chez cette malade, le produit combatte, avec succès, l'action défavorable de l'aspirine.

*Cas N*o 2. Madame F..., âgée de 22 ans, présente des hémorragies très graves, à chacun de ses accouchements. Ses hémorragies ont obligé les obstétriciens à pratiquer de nombreuses transfusions pour maintenir la masse sanguine et lutter contre l'anoxie. Ces transfusions ont permis d'attendre, dans ce cas, l'arrêt spontané de l'hémorragie sur laquelle les hémostatiques restent sans effet. D'autre part, la malade saigne abondamment à la moindre coupure. Ses *règles* sont prolongées et très abondantes. A la suite d'une blessure à la jambe, occasionnée par une broche de cuisine, la malade a saigné 2 mois.

Le T. S. de cette malade est prolongé de façon variable selon qu'elle prend ou non de *l'aspirine*. Tous les autres tests de l'hémostase sont normaux. Le T. C. est de 8′. La rétraction du caillot est normale : 80 %. La résistance capillaire est normale. Le Temps de Quick est à 100 %. La consommation de Prothrombine est normale. Le test de tolérance à l'héparine, le test de génération de la thrombine et de la thromboplastine sont normaux. Le taux de Prothrombine, Proconvertine et de Pro-accélérine est à 100 %. Il n'y a aucun excès d'inhibiteur antithrombique ou anti-thromboplastique. Les facteurs anti-hémophiliques sont normaux.

Nous avons essayé la Reptilase chez cette malade, à plusieurs reprises.

1er *essai* : Avant l'injection, le T. S. est à *11′*. Tous les tests de coagulation sont normaux. Nous injectons une ampoule, par voie veineuse, et 30′ plus tard, le T. S. est *à 5′*.

2e *essai* — 3e *essai* : Avant l'injection, le T. S. est de 9 minutes, une fois et de 11 minutes, l'autre fois. Nous injectons à la malade 2 ampoules de Reptilase, par voie veineuse et 30′ plus tard, le T. S. est de 2′30″. Cette amélioration du T. S. persiste 24 heures. Au bout de 48 heures, le T. S. est de nouveau supérieur à 8 minutes.

4e *essai* : La malade prend, 12 heures avant, un comprimé d'aspirine. Immédiatement avant l'injection de 2 ampoules de venin, le T. S. est à *plus de 18′*, chiffre jamais atteint en l'absence d'aspirine. Après l'injection, le T. S. est de *2′30″*.

Cas N° 3. Madame C... S., âgée de 34 ans, présente depuis la puberté des règles d'une abondance extrême rapportée à une hyperplasie de l'endomètre, vérifiée par biopsie et à une **hyperfolliculinémie** contrôlée par des frottis vaginaux et des dosages hormonaux. Le T. S. de la malade est habituellement prolongé de façon modérée. T. C. — rétraction du caillot — résistance capillaire — plaquettes — Temps de Quick — taux de Prothrombine, de Convertine et de Proaccélérine — test de tolérance à l'héparine — consommation de Prothrombine — test de génération de la Thrombine et de Thromboplastine sont tous normaux.

Son T. S. est de 6′.

30′ après injection de 2 ampoules, le T. S. = *4′*.

Au premier jour de ses règles, injection de 2 ampoules.

Puis 1 ampoule le matin et le soir, jusqu'à la fin de ses règles.

Le résultat a été remarquable.

Cette femme a eu, grâce au traitement, pour la première fois de sa vie, des règles normales.

Alors qu'avant le traitement, elle était contrainte de se changer 30 fois par jour, il lui suffit maintenant de se changer 2 à 3 fois par jour. Ce traitement a été appliqué pendant trois périodes menstruelles, toujours avec le même succès.

Actuellement, la jeune femme est enceinte.

Cependant, si ce traitement diminue l'abondance des hémorragies, il ne modifie en rien les troubles menstruels tels que gonflements des seins, ballonnements, nervosité, insomnies.

B. — Les mêmes Hématologistes du Centre Départemental de Transfusion Sanguine ont essayé le produit dans 3 cas de Syndrome de Willebrand.

Cas N° 1. Madame F... D., 27 ans.

Souffre depuis sa petite enfance d'hémorragies multiples : épistaxis, hémorragies dentaires, hyperménorrhées, hémorragies du post-partum.

Nous constatons *un allongement isolé du T. S. à 21′.*

Par ailleurs. tous les autres tests de l'hémostase sont normaux : T. C. — rétraction du caillot — résistance capillaire — numération des plaquettes — Temps de Quick. Taux de Prothrombine, Proconvertine, Proaccélérine — test de tolérance à l'héparine — consommation de Prothrombine — test de génération de la Thrombine et de la Thromboplastine.

(La malade a deux sœurs qui présentent le même trouble.)

30′ après l'injection du produit (2 ampoules), le T. S. est à 6′30″. La malade reçoit ensuite 2 fois 2 ampoules à 6 heures d'intervalle.

Puis, nous pratiquons de nouveau le T. S. qui se trouve être parfaitement normal à 2'30".

3 mois plus tard, nous revoyons la malade qui souffre, cette fois, d'épistaxis depuis 2 jours.

Les moyens hémostatiques, la compression, les tampons de Spongel imbibés de Thrombine, ont été sans effet. Nous prescrivons à la malade 2 ampoules du produit immédiatement et 2 autres ampoules, 2 heures plus tard.

Dès la première injection, l'épistaxis s'est arrêtée et il n'y a pas eu besoin de continuer le traitement.

Cas N° 2. Madame V..., 29 ans.

Atteinte, comme sa sœur (cas N° 1), de maladie de Willebrand, moins sévère, ses hémorragies étant moins nombreuses et moins prolongées, son T. S. est allongé de façon discontinue. Parfois il est normal, parfois à 5'30".

Elle ne présente aucun trouble de la coagulation.

L'injection d'1 ampoule de produit a ramené son T. S. à 2'30".

Cas N° 3. M^lle B... T., âgée de 34 ans, atteinte d'un Willebrand très sévère qui s'est manifesté dès la petite enfance par de multiples hémorragies, hémorragies dentaires et surtout, depuis la puberté, de ménorragies très abondantes, rapportées pour une part à une **hyperfolliculinémie.**

1^er *essai* : Avant le produit : T. S. à 12'.
Aucun trouble de l'hémostase.
Après l'injection d'une ampoule, le T. S. reste inchangé.

2^e *essai* : Avant injection : T. S. = 13'.
Après injection de 2 ampoules du produit, le T. S. est de 6'.
Après injection de 2 fois 2 ampoules du produit, à 6 heures d'intervalle, le T. S. est ramené à 2'30".

C. — Afin de compléter notre Etude, nous avons dû, pour approfondir notre documentation, nous rendre au Centre d'Hématologie du Professeur Marchal (Laboratoire de Coagulation — Broussais — M. Samama), qui nous a fait entrer dans le domaine très réservé des Coagulationnistes ou, justement, les Extraits de Venin de Reptiles étaient à l'ordre du jour, en particulier pour un cas de Willebrand où seule « l'Hémocoagulase » a donné un raccourcissement du Temps de Saignement, remarquable.

Nous relatons, ci-après, cette observation :

Fa... Marcelin, 34 ans. Sexe masculin. Employé S. N. C. F.

Depuis l'enfance, le malade présente des épistaxis, des gingivorragies, des hématomes provoqués par des chocs minimes, et il a fait une hémorragie importante au cours de l'opération d'une hernie étranglée.

N'a jamais présenté d'hémorragie digestive, ni des conjonctives, ni de purpura.

La tendance hémorragique s'accentue après la prise de café et de boissons alcoolisées.

Autres antécédents personnels :

Paludisme : a fait deux crises.

Pas d'autres antécédents.

Bilan général :

Malade en bon état général

Rate percutable, mais non palpable.

Antécédents familiaux :

Atteinte familiale : voir tableau ...

Manifestations hémorragiques.

Sans manifestations hémorragiques.

Sujets explorés (soulignés) Enfant.

Le 13 10 61, des examens sont faits. Présente un allongement modéré du T. S., sans trouble de la coagulation, pour lequel on fait le diagnostic de :

Maladie de Willebrand vasculaire.

Avant traitement à la Reptilase :

Plaquettes : 270.000 par mm³.

Fibrinémie : 3 grammes.

Temps de Saignement Duke, plus de 10 minutes.

Temps de Coagulation : normaux dans les tubes.

Très bonne rétraction du caillot.

Temps de Quick. Taux de Prothrombine : 60 %.

Proaccélérine : 70 %.

Complexe VII : 50 %.

Prothrombine vraie : 60 %.

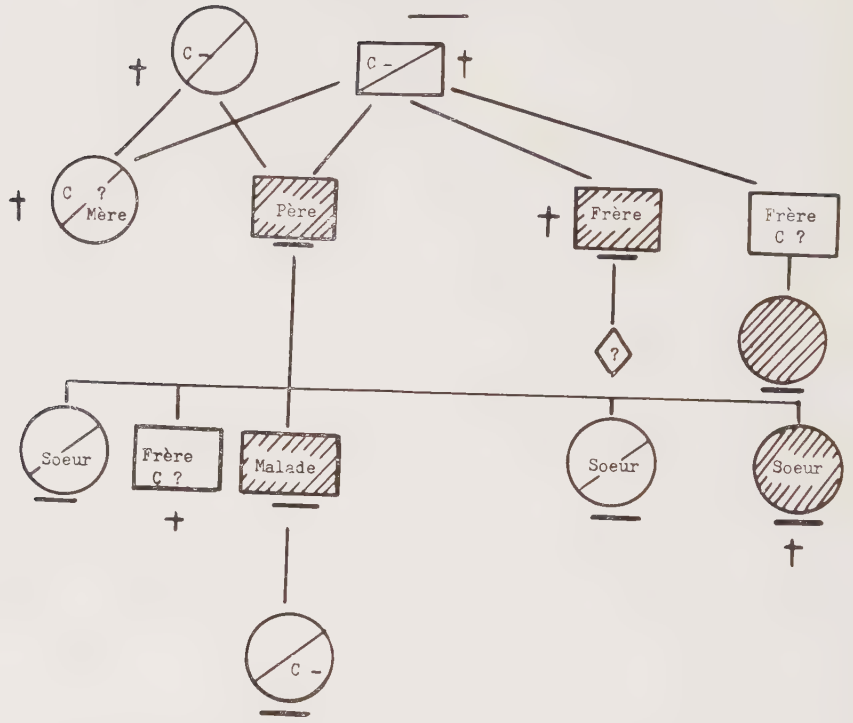
Consommation de Prothrombine : 21 (normale).

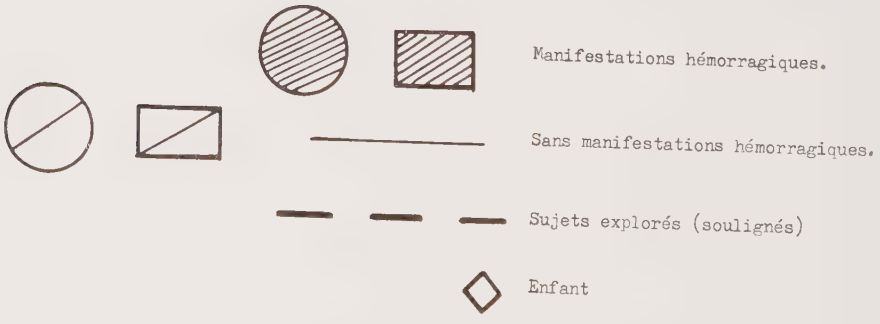
TEG { Plasma riche en plaquettes : 63. / Plasma pauvre en plaquettes : 16. / « r » : 20. / « k » : 20. / ap : 50. Normal.

Tests hépatiques normaux.

Maladie de Willebrand

Famille FA.....





On répète les examens : 1re *épreuve le* 16/10/61.

T. S. : 13′.

Les autres tests sont pratiquement inchangés.

On pratique alors une injection intra-veineuse de 2 ampoules de Reptilase. Le T. S. est ramené, 4 heures après l'injection à 4′30″. 24 heures après, le T. S. est remonté à 7′.

Les autres tests restent inchangés.

2e *épreuve* : *le* 20/10/61.

T. S. : Plus grand que 12′.

Temps de Quick. Taux de Prothrombine : 90 à 100 %.

Facteur de stabilisation de la Fibrine : normal.

Test de génération de la Thromboplastine : sensiblement normal.

On pratique alors une injection de 2 ampoules, intra-veineuses, de Reptilase.

1 heure après l'injection, le T. S. descend à 4′30″.

24 heures après, le T. S. est à 6′ (4′ gouttes normales, 2′micro-gouttes)

Nous constatons que la Reptilase a une action remarquable sur le Temps de Saignement allongé de ce Willebrand.

Les non-indications du S 25*

Etudié au Centre de Transfusion Sanguine Départemental — Dr André — Combrisson — Vergoz.

Ce sont tous les cas où existe UN TROUBLE DE LA COAGULATION, sauf s'il s'agit d'un déficit modéré en *Prothrombine seule.*

1° HÉMOPHILIE.

Les expérimentateurs ont essayé le produit chez 4 hémophiles A, sans constater la moindre amélioration du T. C., ni d'arrêt de l'hémorragie dans l'un des cas.

2° THROMBOPÉNIE. (Maladie de Werlhof. Leucémie aiguë).

Le produit n'a pas amélioré le T. S. de 10 thrombopéniques, même à la dose de 4 ml, I. V. Ils ont abandonné les essais après avoir constaté 4 fois un T. S. plus long après l'injection qu'avant, mais l'on sait à quel point il est difficile de comparer, entre eux, des temps de saignement supérieurs à 10′.

3° ALLONGEMENTS DU TEMPS DE QUICK.

1 à 3 ampoules de produit ont été injectées à 5 malades ayant un allongement du T. de Q. d'origine hépatique. Aucune modification n'a été constatée.

4° Thrombasthénie sans thrombopénie.

Le produit a été essayé dans 4 cas de thrombasthénie : 1 Glanzman et 3 cas de déficit en thromboplastine plaquettaire chez d'anciens thrombopéniques dont le nombre de plaquettes était revenu à la normale au cours d'un traitement par la delta-cortisone. Aucun de ces malades n'a été amélioré.

5° Allongement du T. S. sans thrombopénie mais avec 1 *trouble de la coagulation* : soit une thrombasthénie ou un déficit en facteur anti-hémophiliques A (maladie d'Alexander) ou un déficit en Prothrombine, Proconvertine ou Accélérine important, soit un excès d'inhibiteurs antithrombiques ou antithromboplastiques. Ces malades ont, en général, un trouble plus ou moins grave de la consommation de Prothrombine et un test de tolérance à l'héparine ou un test de génération de la Thrombine et de la Thromboplastine perturbé.

Le produit n'a pas amélioré le Temps de Saignement de ces malades.

* Le S. 25 est commercialisé par le Laboratoire STAGO sous le nom de Reptilase.

CONCLUSIONS

D'après l'étude clinique et les résultats obtenus, il semble que « l'Hémocoagulase » Klobusitzky puisse prendre une place prépondérante en anesthésie-réanimation.

En effet, cet hémostatique injectable, tiré du venin des serpents Bothrops Jararaca et Lachesis Atrox, a la propriété remarquable d'agir sur l'hémostase, en **potentialisant l'activité fonctionnelle des plaquettes :**

— en accélérant leur métamorphose visqueuse,
— en exaltant leurs propriétés d'adhésivité et d'agrégation pour la mise en place du clou hémostatique de Hayem,
— et, enfin, en accélérant la libération des activateurs de la coagulation.

Ces propriétés permettent de dégager les deux actions essentielles de cette « Hémocoagulase ».

— Réduction du temps de saignement allongé, dans certains cas.
— Réduction des pertes hémorragiques en chirurgie. Elle permettra donc en toute innocuité de réduire la quantité de sang transfusée chez les opérés, même pour des interventions majeures (chirurgie à cœur ouvert et chirurgie traumatologique).

Néanmoins, cet hémostatique n'est pas efficace dans toutes les diathèses hémorragiques. Il convient d'insister à ce propos, sur les insuffisances de l'exploration classique habituelle, du temps de saignement et du temps de coagulation, qui ne répond plus aux exigences actuelles de l'hématologie.

Des tests de laboratoire plus sensibles permettent de mieux poser les indications de cette thérapeutique et d'éviter des échecs liés à un déficit en un facteur de coagulation insensible à cette thérapeutique.

Ce venin constitue un excellent moyen de renforcer les phénomènes hémostatiques physiologiques à l'occasion de toutes interventions et de tout accident hémorragique.

En chirurgie, une appréciation grossière des pertes sanguines a permis d'affirmer l'excellence de cet agent hémostatique.

Les succès enregistrés dans la Maladie de Willebrand par des équipes différentes d'utilisateurs, attestent de la réalité des propriétés hémostatiques de ce venin. Ainsi, l'efficacité de ce médicament se vérifie aussi bien « *in vitro* » que « *in vivo* ».

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur
de l'Académie de Paris
Jean ROCHE

Vu : le doyen
Léon BINET

Vu :
Le Président de Thèse
Georges MARCHAL

BIBLIOGRAPHIE

1. Alagille et Soulier (J. P.). — Le test d'activité plaquettaire du sérum. *Rev. franc. Etud. Cli. et Biol.* 1957, 2, pp. 231-246.
2. Alexander (B.). — The coagulation of blood, methode of study (Grune and stratton, édit. New-York), 1955, p. 89-97.
3. Andre (R.), Vergoz-Combrisson. — Résultats des essais sur l'action hémostatique du S. 25. Non publié.
4. Beaumont (J. L.), Caen (J.), Bernard (J.). — Influence de l'acide acétyl salicylique dans les maladies hémorragiques. « *Le sang* ». 1956, 27, 3, p. 243-248.
5. Biggs (R.), Douglas (A. S.). — The thromboplastin generation test *Journ. Clin. Path.*, 1953, p. 23-29.
6. Biggs (R.) et Macfarlane (R. G.). — Human blood coagulation and its disorders (Blackwell Scientific publications, édit. Oxford, 1957, 1 vol. 476 p. (2e édition).
7. Bounameaux (Y.). — Action de la Thrombine et de l'Hémocoagulase sur la métamorphose visqueuse des plaquettes des diverses expèces animales. *Rev. franç. d'Etud. Clin. et Biol.*, Janv. 1959, vol. IV, n° 1.
8. Bruck (H.), Salen (G.). — L'Hémocoagulase, un hémostatique de prophylaxie et de thérapeutique lors d'interventions chirurgicales. *Wierner Klinische Wochenschrift* 1954, p. 395.
9. Caen (J.), Bernard (J.). — Facteur thromboplastique plaquettaire. *Rev. franç. et Etr. Clin. Biol.*, 1957, 2/10, p. 1038-47.
10. Caen (J.), Bernard (J.). — Syndromes hémorragiques du déficit du facteur prothromboplastique de Rosenthal P. T. A. « *Le sang* », 1956, 27, 3, pp. 249-257.
11. Caen (J.). — Plaquettes sanguines et fibrinolyses. *Path. et Biol.*, 1961, 9-13-14-15-16, pp. 1501-1504.
12. Caen (J.), Haas. — Interaction des plaquettes et du plasma dans la phase initiale de la coagulation, effet contact. *Rev. Franç. et Etr. Cli. et Biol.*, 1959, 7, 23-24, p. 2525-2530.
13. Caen (J.), Larrieu (M. J.), Bernard (J.). — Inhibiteur de coagulation plaquettaire. Etude *in vitro* et *in vivo* (thrombocythémie). *Rev. Hématol.* 1955, 10, 4, p. 719 à 724.
14. Cravarezza (F.), Stura (L.). — Terapia anticoagulante ed esmostatica in ostetricia e ginecollogia. *Minerva Ginecologica*, Anno VII, N120, 1955.
15. Duckert (F.). — Thromboplastine plaquettaire et tissulaire. Schweiz. Med. Wochenschr. 1955, 85, p. 912.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 9

RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE DE L'HÉMOSTASE 10

SCHÉMA DE L'HÉMOSTASE 14

TECHNIQUES ACTUELLES D'EXPLORATION DE L'HÉMOSTASE 17

— Exploration de l'intégrité anatomique et fonctionnelle des vaisseaux 17

— Tests de coagulabilité globale 18

— Tests analytiques de coagulabilité 19

— Thrombélastographie 20

DES SERPENTS ET VENINS 23

— Du Bothrops Jararaca et du Lachesis Atrox 24

— Historique 24

— Fabrication 25

— Titrage de l'« Hémocoagulase Klobusitzky » 26

ETUDE DE L'ACTION DE L'HÉMOCOAGULASE 28

— *In vitro* 28

— *In vivo* 36

APPLICATIONS CLINIQUES 40

— Indications et Posologie 40

OBSERVATIONS CHIRURGICALES 44

— en ORL. Stomatologie. Gynécologie. Urologie. Orthopédie 44

OBSERVATIONS MÉDICALES 55

— Allongement isolé du Temps de Saignement 55

— Maladie de Willebrand 60

— Non-indications 61

CONCLUSIONS 63

BIBLIOGRAPHIE 65

Printed in France. — IMPRIMERIE JOUVE, 15, rue Racine, PARIS (6e). — 3-1963